

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平8-511522

(43) 公表日 平成8年(1996)12月3日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	序内整理番号	F I	
C 0 7 D 471/10	1 0 1	9283-4C	C 0 7 D 471/10	1 0 1
A 6 1 K 31/435	A A R	9454-4C	A 6 1 K 31/435	A A R
31/44	A B M	9454-4C	31/44	A B M
	A B R			A B R
	A C J			A C J
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 232 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平7-501802

(86) (22) 出願日 平成6年(1994)5月17日

(85) 翻訳文提出日 平成7年(1995)12月7日

(86) 国際出願番号 P C T / U S 9 4 / 0 5 5 4 5

(87) 国際公開番号 W O 9 4 / 2 9 3 0 9

(87) 国際公開日 平成6年(1994)12月22日

(31) 優先権主張番号 0 7 2 , 9 0 4

(32) 優先日 1993年6月7日

(33) 優先権主張国 米国 (U S)

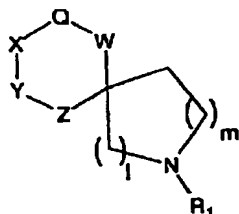
(71) 出願人 メルク エンド カンパニー インコーポ
レーテッドアメリカ合衆国、ニュージャージー
07065, ローウェイ, イースト リンカー
ン アヴェニュー 126(72) 発明者 マツコス, マルカム
アメリカ合衆国、ニュージャージー・
07728, フリーホルド、ローズ・コー
ト・48

(74) 代理人 弁理士 川口 義雄 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ニューロキニンアンタゴニストとしてのスピロ置換アザ環

(57) 【要約】

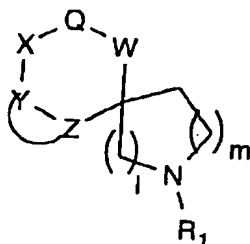


(I)

炎症性疾患、痛み又は偏頭痛及びゼンソクの治療に有用なタキキニンレセプターアンタゴニストである式 (I) のスピロ置換アザ環を開示する。式 (I) の化合物は特に、ニューロキニンアンタゴニストとして示す。

【特許請求の範囲】

1. 式 I :



I

[式中、明示した窒素は任意に C_{1-4} アルキルもしくはフェニル C_{1-4} アルキルで四級化されるか、又は任意にN-オキシド(N^+O^-)として存在し；

l及びmはそれぞれ独立して、0、1、2、3、4又は5であり、但し $l+m$ は1、2、3、4又は5に等しいものとし；

R_1 は、

(1) 水素、

(2) 線状もしくは分枝状 C_{1-8} アルキル、線状もしくは分枝状 C_{2-8} アルケニル、又は線状もしくは分枝状 C_{2-8} アルキニル { C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル又は C_{2-8} アルキニルはジ、トリ又はテトラ置換され、置換基は独立して、

(a) ヒドロキシ、

(b) オキシ、

(c) シアノ、

(d) Br、Cl、I、Fを含むと定義されるハロゲン

(e) トリフルオロメチル、

(f) フェニル又はモノ、ジもしくはトリ置換フェニル (置換基は独

立して、

(1) フェニル、

(2) ヒドロキシ、

(3) C_{1-3} アルキル、

(4) シアノ、

(5) ハロゲン、

(6) トリフルオロメチル、

(7) $-NR_6COR_7$ (R_6 及び R_7 は独立して

(a) 水素、

(b) C_{1-6} アルキル又はモノもしくはジ置換 C_{1-6} アルキル

(ここで置換基は独立して、

(1) 非置換又はヒドロキシ、 C_{1-3} アルキル、シアノ、ハロゲン、トリフルオロメチルもしくは C_{1-4} アルコキシで置換されたフェニル、

(2) ヒドロキシ、

(3) オキシ、

(4) シアノ、

(5) ハロゲン、

(6) トリフルオロメチル

の中から選択される)、

(c) フェニル、ピリジニルもしくはチオフエン又はモノ、ジもしくはトリ置換フェニル、ピリジニルもしくはチオフエン (ここで置換基は独立して、

(1) ヒドロキシ、

(2) C_{1-4} アルキル、

(3) シアノ、

(4) ハロゲン、

(5) トリフルオロメチル

の中から選択される)、

(d) C_{1-3} アルキルオキシ

の中から選択されるか、又は

R_6 と R_7 は一緒になって、独立して窒素、酸素及び硫黄の中から

選択された1個又は2個のヘテロ原子を含んだ5員、6員又は7員単環式飽和環を形成し、この環は非置換であるか、又は独立して

- (a) ヒドロキシ、
- (b) オキシ、
- (c) シアノ、
- (d) ハロゲン、
- (e) トリフルオロメチル

の中から選択された置換基でモノもしくはジ置換される)、

- (8) $-NR_6CO_2R_7$ 、
- (9) $-NR_6CONHR_7$ 、
- (10) $-NR_6S(O)_jR_7$ (j は1又は2である)
- (11) $-CONR_6R_7$ 、
- (12) $-COR_6$ 、
- (13) $-CO_2R_6$ 、
- (14) $-OR_6$ 、
- (15) $-S(O)_kR_6$ (k は0、1又は2である)、
- (16)
 - (1) ベンゾイミダゾリル、
 - (2) ベンゾフラニル、
 - (3) ベンゾオキサゾリル、
 - (4) フラニル、
 - (5) イミダゾリル、
 - (6) インドリル、
 - (7) イソキサゾリル、
 - (8) イソチアゾリル、
 - (9) オキサジアゾリル、
 - (10) オキサゾリル、
 - (11) ピラジニル、
 - (12) ピラゾリル、

- (13) ピリジル、
- (14) ピリミジル、
- (15) ピロリル、
- (16) キノリル、
- (17) テトラゾリル、
- (18) チアジアゾリル、
- (19) チアゾリル、
- (20) チエニル、及び
- (21) トリアゾリル

からなる群の中から選択され、非置換であるか、又は独立して

- (a) ヒドロキシ、
- (b) オキソ、
- (c) シアノ、
- (d) ハロゲン、
- (e) トリフルオロメチル

の中から選択された置換基でモノ、ジもしくはトリ置換されたヘ

テロアリアル

の中から選択される)、

- (g) $-NR_6R_7$ 、
- (h) $-NR_6COR_7$ 、
- (i) $-NR_6CO_2R_7$ 、
- (j) $-NR_6CONHR_7$ 、
- (k) $-NR_6S(O)_jR_7$ 、
- (l) $-CONR_6R_7$ 、
- (m) $-COR_6$ 、
- (n) $-CO_2R_6$ 、
- (o) $-OR_6$ 、

(p) $-S(O)_kR_6$ 、

(q) (1) ベンゾイミダゾリル、

(2) ベンゾフラニル、

(3) ベンゾオキサゾリル、

(4) フラニル、

(5) イミダゾリル、

(6) インドリル、

(7) イソキサゾリル、

(8) イソチアゾリル、

(9) オキサジアゾリル、

(10) オキサゾリル、

(11) ピラジニル、

(12) ピラゾリル、

(13) ピリジル、

(14) ピリミジル、

(15) ピロリル、

(16) キノリル、

(17) テトラゾリル、

(18) チアジアゾリル、

(19) チアゾリル、

(20) チエニル、

(21) トリアゾリル

からなる群の中から選択され、非置換であるか、

又は独立して

(1) フェニル、

(2) ヒドロキシ、

(3) オキシ、

(4) シアノ、

(5) ハロゲン、

(6) トリフルオロメチル

の中から選択された置換基でモノ、ジもしくはトリ置換されたヘテロ

アリール

の中から選択される}

からなる群の中から選択され、上記定義R₁ (2) (g) の窒素は任意に、C₁₋₄ アルキルもしくはフェニルC₁₋₄ ア

ルキルで四級化されるか、又は任意にN-オキシド(N⁺O⁻)として存在し；

Wは、

(1) 共有結合、

(2) 非置換であるか、又は

(a) オキソ、

(b) OR₆、

(c) ハロゲン、

(d) トリフルオロメチル、

(e) フェニル又はモノ、ジもしくはトリ置換フェニル (置換基は独立

して、

(1) ヒドロキシ、

(2) シアノ、

(3) ハロゲン、

(4) トリフルオロメチル

の中から選択される)

で置換されたC₁₋₃アルキル、

(3) S(O)_k、

(4) (C₁₋₃アルキル) - S(O)_k、

(5) S(O)_k - (C₁₋₂アルキル)、

(6) S(O)_k - NH、

- (7) $S(O)_3-NH(C_{1-2}\text{アルキル})$ 、
- (8) $S(O)_3-NR_6$ 、
- (9) $S(O)_3-NR_6-(C_{1-2}\text{アルキル})$ 、
- (10) $CONH$ 、
- (11) $CONH-(C_{1-2}\text{アルキル})$ 、
- (12) $CONR_6$ 、
- (13) $CONR_6-(C_{1-2}\text{アルキル})$ 、
- (14) CO_2 、
- (15) $CO_2-(C_{1-2}\text{アルキル})$

からなる群の中から選択され；

Qは NR_2 、O、 $SmS(O)$ 、又は SO_2 であるが、但しWが共有結合で、Xが C_{1-3} アルキルのときには、Qは NR_2 でなければならない；

R_2 は、

- (1) 水素、
- (2) 非置換であるか、又は
 - (a) $-OR_6$ 、
 - (b) $=O$ 、
 - (c) $-NHCO R_6$ 、
 - (d) $-NR_6 R_7$ 、
 - (e) $-CN$ 、
 - (f) $-ハロゲン$ 、
 - (g) $-CF_3$ 、
 - (h) 非置換又は置換フェニル（置換基は、
 - (1) ヒドロキシ、
 - (2) シアノ、
 - (3) ハロゲン、
 - (4) トリフルオロメチル

からなる群の中から選択される)

でモノ置換もしくはマルチ置換された線状又は分枝状C₁₋₈アルキル、

(3) S(O)R₈ 式中、R₈は非置換であるか、又は

(a) ヒドロキシ、

(b) オキソ、

(c) シアノ、

(d) -OR₆、

(e) -NR₆R₇、

(f) -NR₆COR₇、

(g) -ハロゲン、

(h) -CF₃、

(i) フェニル又はモノ、ジもしくはトリ置換フェノール（置換基は独立

して、

(1) ヒドロキシ、

(2) オキソ、

(3) シアノ、

(4) -NHR₆、

(5) -NR₆R₇、

(6) -NR₆COR₇、

(7) -ハロゲン、

(8) -CF₃、及び

(9) C₁₋₃アルキル

の中から選択される)

でモノ、ジもしくはトリ置換された線状もしくは分枝状C₁₋₆アルキルである

、

(4) SO₂R₈、

(5) COR₈、

(6) CO₂R₈、

(7) CONR₇R₈

からなる群の中から選択され；

Xは、

- (1) 共有結合、
- (2) 非置換であるか、又は
 - (a) オキソ、
 - (b) OR_6 、
 - (c) ハロゲン、
 - (d) トリフルオロメチル、
 - (e) フェニル又はモノ、ジもしくはトリ置換フェニル（置換基は独立

して、

- (1) ヒドロキシ、
- (2) OR_6 、
- (3) ハロゲン、及び
- (4) トリフルオロメチル

の中から選択される）、

で置換された C_{1-3} アルキル、

- (3) $S(O)_k$ 、
- (4) $(C_{1-3}\text{アルキル}) S(O)_k$ 、
- (5) $S(O)_k (C_{1-2}\text{アルキル})$ 、
- (6) $NHS(O)_j$ 、
- (7) $NH(C_{1-2}\text{アルキル}) S(O)_j$ 、
- (8) $S(O)_j NR_6$ 、
- (9) $S(O)_j - NR_6 - (C_{1-2}\text{アルキル})$ 、
- (10) $NHCO$ 、
- (11) $NHCO - (C_{1-2}\text{アルキル})$ 、
- (12) NR_6CO 、
- (13) $NR_6 - (C_{1-2}\text{アルキル}) CO$ 、

(14) O (C O) 及び

(15) (C₁₋₂アルキル) O (C O)

からなる群の中から選択され；

一体と考えられる Y-Z は下記環の 2 個の隣接原子であり、



該環は、フェニル、ナフチル又はヘテロアリール基であり、ヘテロアリールは、

(1) ベンゾイミダゾリル、

(2) ベンゾフラニル、

(3) ベンゾオキサゾリル、

(4) フラニル、

(5) イミダゾリル、

(6) インドリル、

(7) イソキサゾリル、

(8) イソチアゾリル、

(9) オキサジアゾリル、

(10) オキサゾリル、

(11) ピラジニル、

(12) ピラゾリル、

(13) ピリジル、

(14) ピリミジル、

(15) ピロリル、

(16) キノリル、

(17) テトラゾリル、

(18) チアジアゾリル、

(19) チアゾリル、

(20) チエニル、

(21) トリアゾリル

からなる群の中から選択され、アリール又はヘテロアリール基は非置換であるか、又は

(a) 水素、

(b) 分枝状又は非分枝状であり、非置換であるか又は

水素及びヒドロキシの中から選択された置換基でモノもしくはジ置換された C_{1-6} アルキル、

(c) オキソ、

(d) OR_6 (R_6 は先に定義した通りである)、

(e) ハロゲン、

(f) トリフルオロメチル、

(g) ニトロ、

(h) シアノ、

(i) NR_6R_7 、

(j) NR_6COR_7 、

(k) $NR_6CO_2R_7$ 、

(l) $NHS(O)_jR_6$ 、

(m) $NR_6S(O)_jR_7$ 、

(n) $CONR_6R_7$ 、

(o) COR_6 、

(p) CO_2R_6 、

(q) $S(O)_jR_6$ 、

(r) (a) ベンゾイミダゾリル、

(b) ベンゾフラニル、

(c) ベンゾオキサゾリル、

(d) フラニル、

(e) イミダゾリル、

(f) インドリル、

- (g) イソキサゾリル、
- (h) イソチアゾリル、
- (i) オキサジアゾリル、
- (j) オキサゾリル、
- (k) ピラジニル、
- (l) ピラゾリル、
- (m) ピリジル、
- (n) ピリミジル、
- (o) ピロリル、
- (p) キノリル、
- (q) テトラゾリル、
- (r) チアジアゾリル、
- (s) チアゾリル、
- (t) チエニル、
- (u) トリアゾリル

からなる群の中から選択されるヘテロアリアル
の中から選択された置換基でモノ、ジもしくはトリ置換さ

れ、

ヘテロアリアルは非置換であるか、又は

- (1) 水素、
- (2) 分枝状又は非分枝状であり、非置換であるか又は水素及びヒドロキシの
の中から選択された置換基でモノもしくはジ置換されたC₁₋₆アルキル、
- (3) オキソ、
- (4) OR₆、
- (5) トリフルオロメチル、
- (6) ニトロ、
- (7) シアノ、
- (8) NR₆R₇、

- (9) NR_6COR_7 、
- (10) $\text{NR}_6\text{CO}_2\text{R}_7$ 、
- (11) $\text{NHS}(\text{O})_j\text{R}_6$ 、
- (12) $\text{NR}_6\text{S}(\text{O})_j\text{R}_7$ 、
- (18) CONR_6R_7 、
- (19) COR_6 、
- (20) CO_2R_6 、
- (21) $\text{S}(\text{O})_j\text{R}_6$ 、及び

(22) フェニル

の中から選択された置換基でモノもしくはジ置換される] で表される化合物又はその医薬的に許容可能な塩。

2. $1+m$ が2、3又は4に等しく；

Y及びZがそれぞれ個々に炭素原子であり；

R_1 が、

ジ、トリ又はテトラ置換された C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 又は C_8 線状又は分枝状アルキル [置換基は独立して、

- (a) ヒドロキシ、
- (b) Cl又はF、
- (c) トリフルオロメチル、
- (d) フェニル又はモノ、ジもしくはトリ置換フェニル {置換基は独立して、
 - (1) フェニル、
 - (2) ヒドロキシ、
 - (3) C_{1-3} アルキル、
 - (4) シアノ、
 - (5) ハロゲン、
 - (6) トリフルオロメチル、
 - (7) $-\text{NR}_6\text{COR}_7$ (R_6 及び R_7 は独立して

- (a) 水素、
- (b) C₁₋₆アルキル又はモノもしくはジ置換

C₁₋₆アルキル（ここで置換基は独立して、

(1) 非置換又はヒドロキシ、C₁₋₃アルキル、シアノ、ハロゲン、トリフルオロメチルもしくはC₁₋₄アルコキシで置換されたフェニル、

- (2) ヒドロキシ、
- (3) オキソ、
- (4) シアノ、
- (5) ハロゲン、
- (6) トリフルオロメチル

の中から選択される）、

(c) フェニル、ピリジニルもしくはチオフェン又はモノ、ジもしくはトリ置換フェニル、ピリジニルもしくはチオフェン（ここで置換基は独立して

- (1) ヒドロキシ、
- (2) C₁₋₄アルキル、
- (3) シアノ、
- (4) ハロゲン、
- (5) トリフルオロメチル

の中から選択される）、

(d) C₁₋₃アルキルオキシ

の中から選択されるか、又は

R₆とR₇は一緒になって、独立して窒素、酸素及び硫黄の中から選択された1個又は2個のヘテロ原子を含んだ5員、6員又は7員単環式飽和環を形成し、この環は非置換であるか、又は独立して

- (a) ヒドロキシ、
- (b) オキソ、

- (c) シアノ、
- (d) ハロゲン、
- (e) トリフルオロメチル

の中から選択された置換基でモノもしくはジ置換される)、

- (8) $-NR_6CO_2R_7$ 、
- (9) $-NR_6CONHR_7$ 、
- (10) $-NR_6S(O)_jR_7$ (j は 1 又は 2 である)
- (11) $-CONR_6R_7$ 、
- (12) $-COR_6$ 、
- (13) $-CO_2R_6$ 、

- (14) $-OR_6$ 、
- (15) $-S(O)_kR_6$ 、
- (16) (a) ピラジニル、
- (b) ピラゾリル、
- (c) ピリジル、
- (d) ピリミジル、及び
- (e) チエニル

からなる群の中から選択され、非置換であるか、又は独立して

- (a) ヒドロキシ、
- (b) オキシ、
- (c) シアノ、
- (d) ハロゲン、
- (e) トリフルオロメチル

の中から選択された置換基でモノ、ジもしくはトリ置換されたヘテロアリ

ール

の中から選択される)、

- (e) $-NR_6COR_7$ 、
- (f) $-NR_6CO_2R_7$ 、

(g) $-NR_6CONHR_7$ 、

(h) $-NHS(O)_3R_6$ 、

(i) $-COR_6$ 、

(j) $-OR_6$ 、

(k) (1) ピラジニル、

(2) ピラゾリル、

(3) ピリジル、

(4) ピリミジル、及び

(5) チエニル

からなる群の中から選択され、非置換であるか、又は独立して

(a) フェニル、

(b) ヒドロキシ、

(c) オキソ、

(d) シアノ、

(e) ハロゲン、及び

(f) トリフルオロメチル

の中から選択された置換基でモノ、ジもしくはトリ置換されたヘテロアリアル

の中から選択される] からなる群の中から選択され、

Wが、

(1) 共有結合、

(2) 非置換であるか、又はオキソで置換された C_{1-3} アルキル、及び

(3) $S(O)_2$

からなる群の中から選択され；

Qが NR_2 、S、 $S(O)$ 、又は SO_2 であるが、但しWが共有結合で、Xが C_{1-3}

アルキルのときには、Qは NR_2 でなければならない；

R_2 が、

(1) 水素、

- (2) (a) $-OR_6$ 、
 (b) $=O$ 、
 (c) $-NR_6R_7$

でモノ置換もしくはマルチ置換された C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 又は C_8 線状又は分枝状アルキル、

(3) $S(O)_2R_8$ [式中、 R_8 は非置換であるか、又は

- (a) $-OR_6$ 、
 (b) $-NHCO R_6$ 、
 (c) $-NR_6R_7$ 、

- (d) $-ハロゲン$ 、
 (e) $-フェニル$

でモノもしくはジ置換された線状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキルである]、

- (4) $CO R_8$ 、
 (5) $CO_2 R_8$ 、又は
 (6) $CONR_7R_8$

からなる群の中から選択され；

Xが、

- (1) 共有結合、及び
 (2) C_{1-3} アルキル

からなる群の中から選択され；

一体と考えられるY-Zが下記環の2個の隣接原子であり、



該環がフェニル、ナフチル又はヘテロアリールであり、ヘテロアリールが、

- (1) ピラジニル、
 (2) ピラゾリル、
 (3) ピリジル、

(4) ピリミジル、及び

(5) チエニル

の中から選択される請求項1に記載の化合物。

3. $1+m$ が2、3又は4に等しく；

R_1 が、

ジ又はトリ置換された C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 又は C_6 線状又は分枝状アルキル

[置換基は独立して、

(a) ヒドロキシ、

(b) Cl 又は F 、

(c) フェニル又はモノ、ジもしくはトリ置換フェニル

(置換基は独立して、

(1) フェニル、

(2) ヒドロキシ、

(3) C_{1-3} アルキル、

(4) シアノ、

(5) ハロゲン、

(6) トリフルオロメチル

の中から選択される)、

(d) $-NR_6COR_7$ (式中、 R_6 は水素又は C_{1-3} アルキ

ルであり、 R_7 はフェニル、ピリジニル又はチオフェン、フェニル C_{1-3} アルキル、ピリジニル C_{1-3} アルキル又はチオフェン C_{1-3} アルキルであり、ここでフェニル、ピリジニル又はチオフェン、フェニル C_{1-3} アルキル、ピリジニル C_{1-3} アルキル又はチオフェン C_{1-3} アルキルは任意に、 Cl 、 F 、 CF_3 又は C_{1-3} アルキルで置換される)、

(e) $NHS(O)_jR_6$ 、

(f) $-COR_6$ 、

(h) $-OR_6$

からなる群の中から選択され、

Wが、

(1) 共有結合、及び

(2) 非置換であるか、又はオキソで置換された C_{1-3} アルキル
からなる群の中から選択され；

Qが NR_2 、S、S(O)、又は SO_2 であり；

R_2 が、

(1) 水素、

(2) 非置換であるか、又はオキソ、 OR_6 、 NR_6R_7 もしくはフェニルでモ
ノもしくはジ置換された C_1 、 C_2 、

C_3 又は C_4 線状又は分枝状アルキル、

(3) SO_2R_8 、

(4) COR_8 、

(5) CO_2R_8 、又は

(6) $CONR_7R_8$

からなる群の中から選択され；

Xが、

(1) 共有結合、及び

(2) メチレン又は 1-エチレン又は 2-エチレンからなる群の中から選択さ
れ；

一体と考えられる Y-Z が下記環の 2 個の隣接原子であり、



該環がフェニルである請求項 2 に記載の化合物。

4. $1+m$ が 2 又は 3 に等しく；

R_1 が、

ジ又はトリ置換された C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 又は C_6 線状又は分枝状アルキル
[置換基は独立して、

(a) ヒドロキシ、

(b) C1又はF、

(c) フェニル又はモノ、ジもしくはトリ置換フェニル

(置換基は独立して、

(1) フェニル、

(2) ヒドロキシ、

(3) メチル又はエチル、

(4) シアノ、

(5) ハロゲン、

(6) トリフルオロメチル

の中から選択される)、

(d) $-NR_6COR_7$ (式中、 R_6 はメチルであり、 R_7 はフェニル、ピリジニル又はチオフエン、フェニル C_{1-3} アルキル、ピリジニル C_{1-3} アルキル又はチオフエン C_{1-3} アルキルであり、ここでフェニル、ピリジニル又はチオフエン、フェニル C_{1-3} アルキル、ピリジニル C_{1-3} アルキル又はチオフエン C_{1-3} アルキルは任意に、C1、F、 CF_3 又は C_{1-3} アルキルで置換される)

からなる群の中から選択され、

Wが、

(1) 共有結合、及び

(2) 非置換であるか、又はオキソで置換された C_{1-3} アルキルからなる群の中から選択され；

Qが NR_2 であり；

R_2 が、

(1) 水素、

(2) 非置換であるか、又はオキソ、 OR_6 、 NR_6R_7 及びフェニルでモノもしくはマルチ置換された C_1 、 C_2 、 C_3 又は C_4 線状又は分枝状アルキル、

(3) SO_2R_8 、

(4) COR_8 、

(5) CO_2R_8 、又は

(6) CONR_7R_8

からなる群の中から選択され；

Xが、

(1) 共有結合、及び

(2) メチレン又は1-エチレン又は2-エチレン

からなる群の中から選択され；

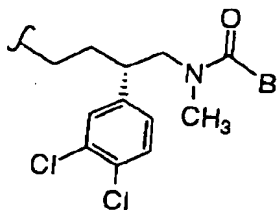
一体と考えられるY-Zが下記環の2個の隣接原子であり、



該環がフェニルである請求項3に記載の化合物。

5. $1+m$ が3であり；

R_1 が、



で表され、前記式のBが

(a) フェニル又はモノ、ジもしくはトリ置換フェニル（置換基は独立して、クロロ、メチル、フェニル又は CF_3 である）；

(b) $-\text{CH}_2$ フェニル又はモノもしくはジ置換 $-\text{CH}_2$ フェニル（置換基は独立して、クロロ、メチル、フェニル又は CF_3 である）；

(c) ピリジル又はモノ、ジもしくはトリ置換ピリジル（置換基は独立して、クロロ、メチル、フェニル又は CF_3 である）；及び

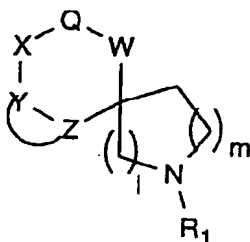
(d) チオフェン又はモノもしくはジ置換チオフェン（置換基は独立して、クロロ、メチル、フェニル又は CF_3 である）

である請求項4に記載の化合物。

6. Bが、

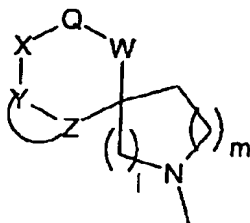
(a) フェニル又はモノ、ジもしくはトリ置換フェニル（置換基は独立して、クロロ、メチル、フェニル又は CF_3 である）である請求項5に記載の化合物。

7. 請求項1に記載の式I：

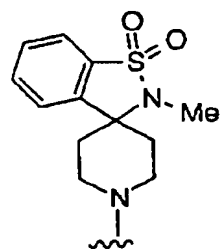
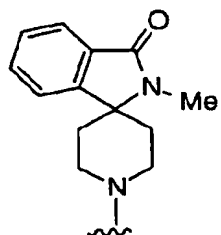
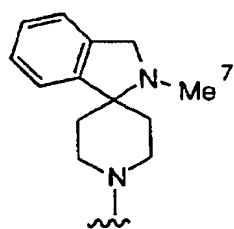
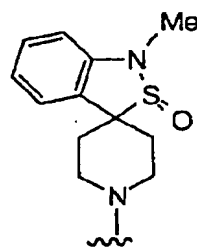
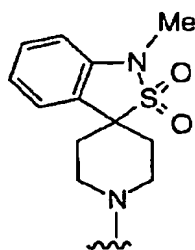
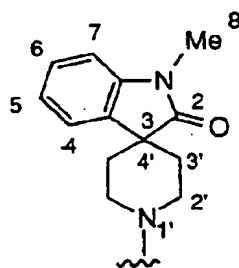
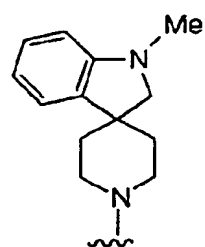
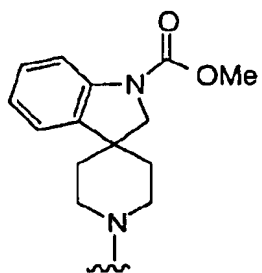
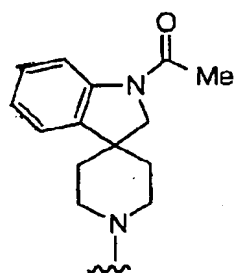
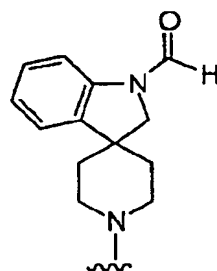
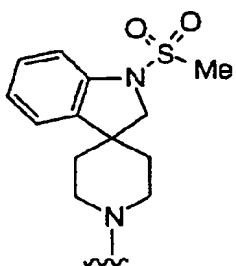
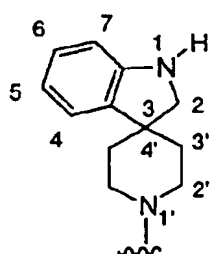


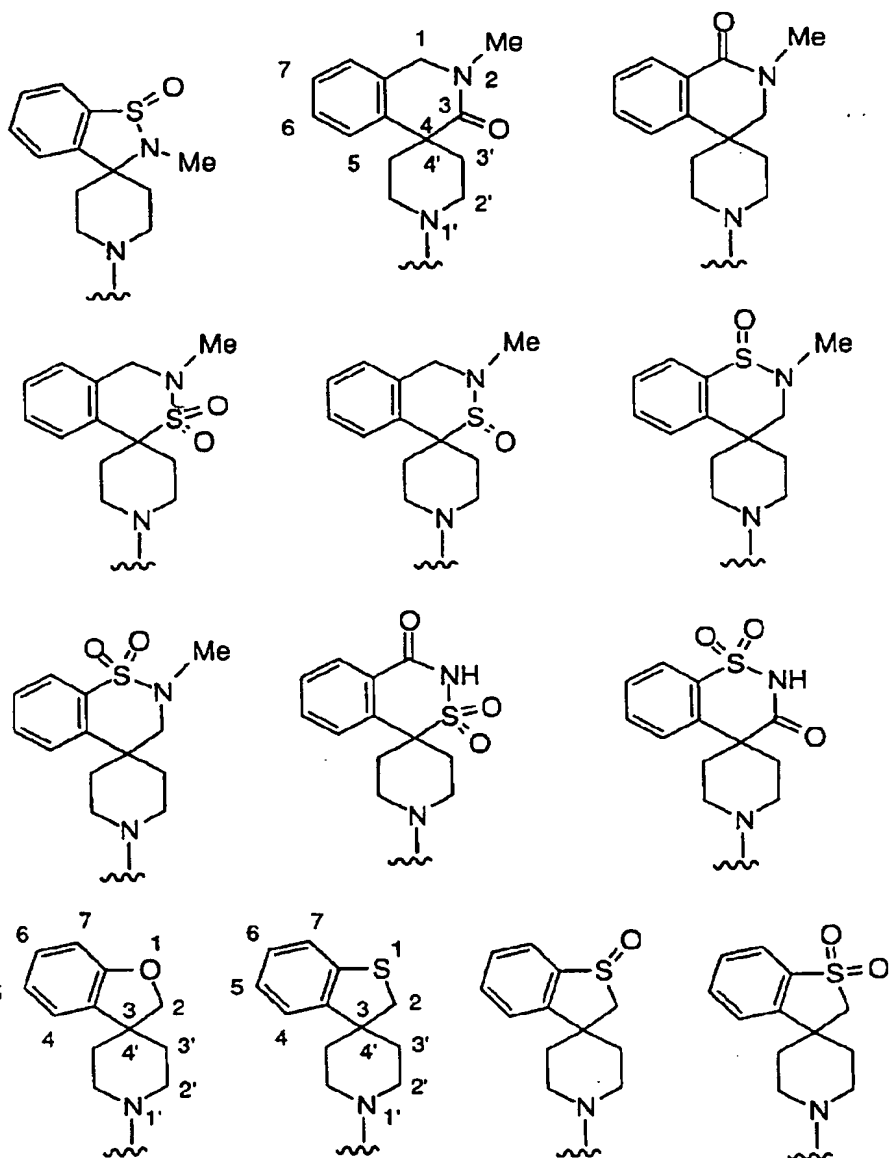
I

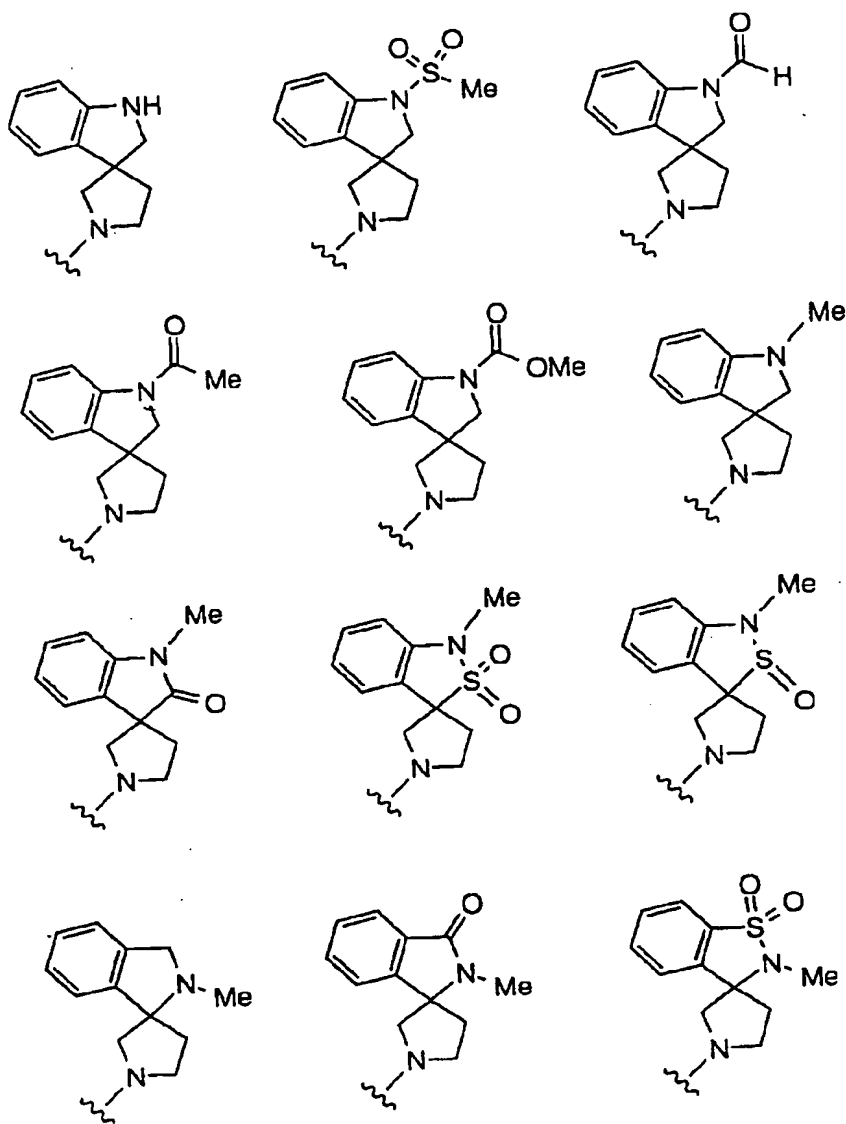
で表される化合物であって、基：

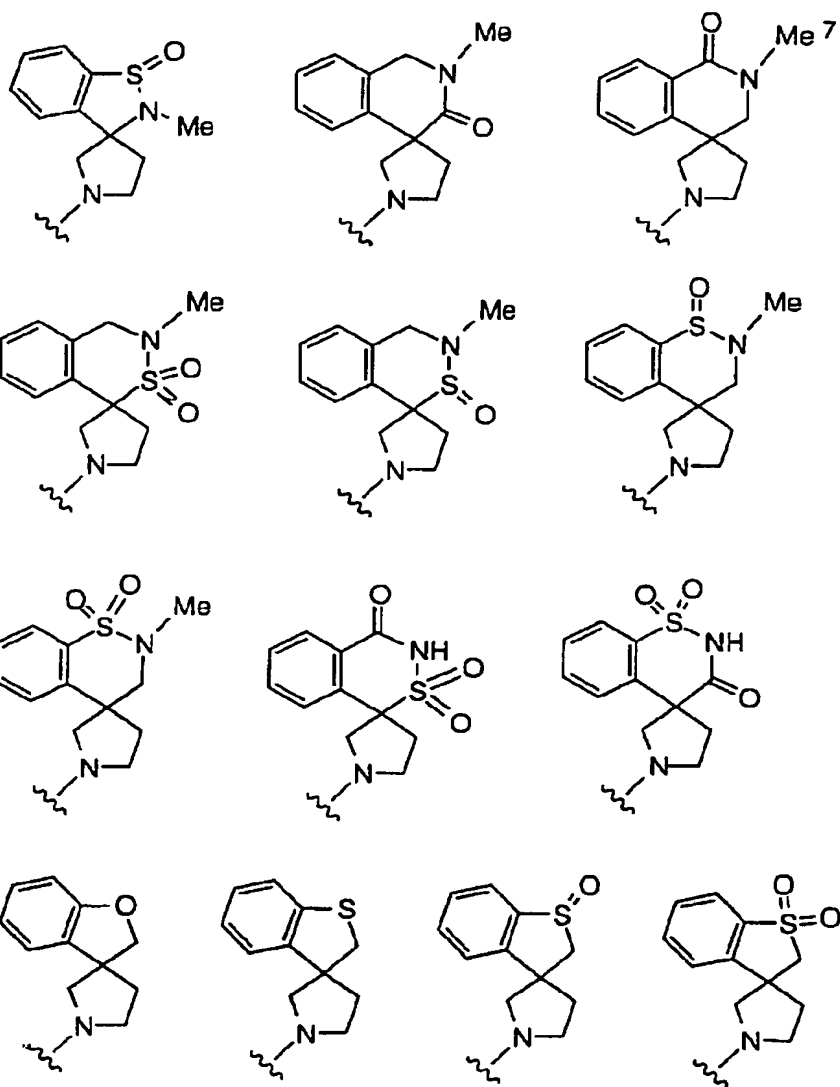


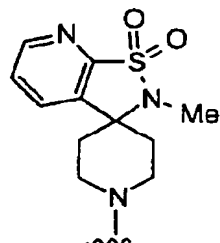
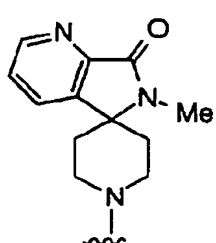
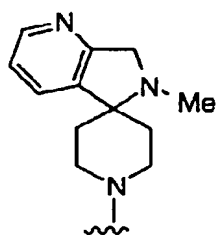
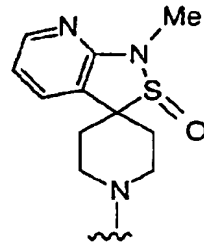
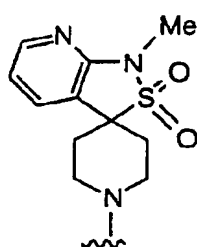
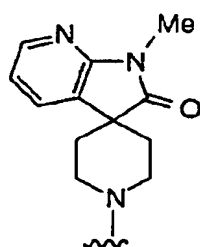
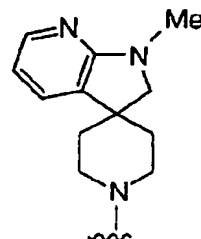
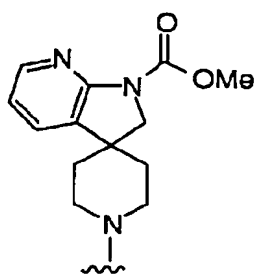
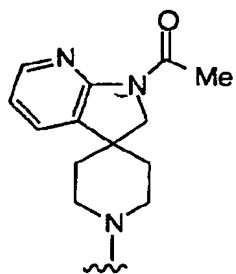
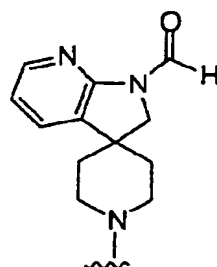
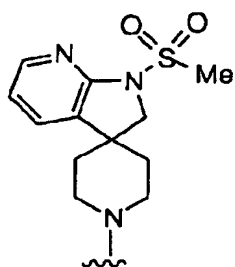
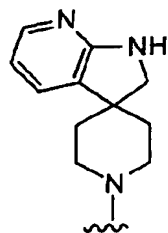
が、

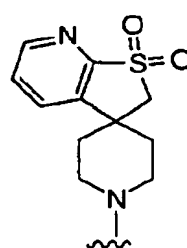
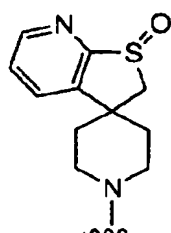
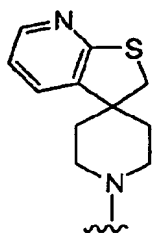
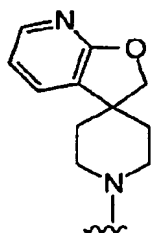
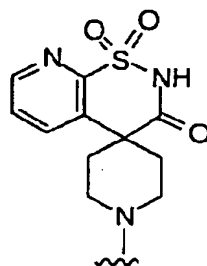
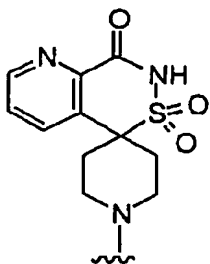
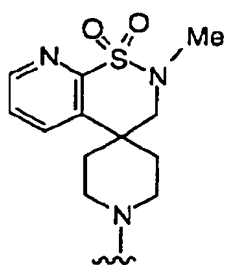
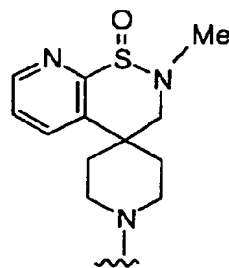
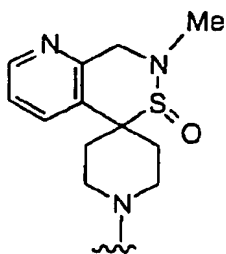
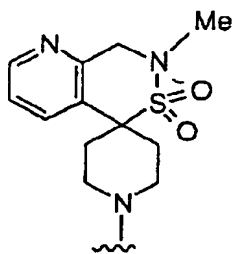
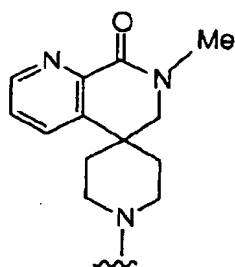
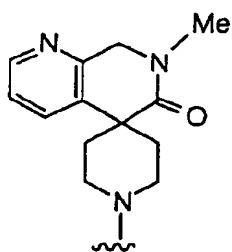
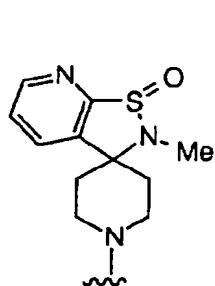


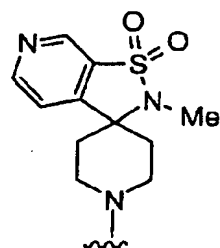
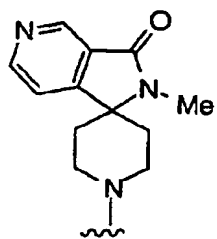
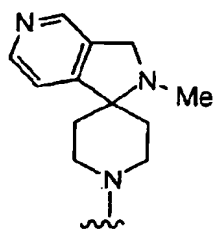
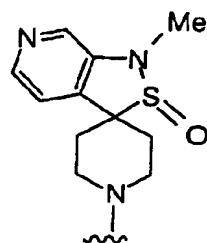
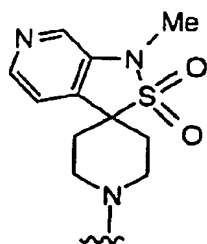
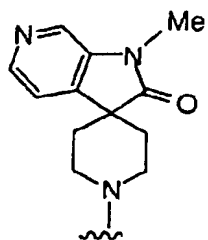
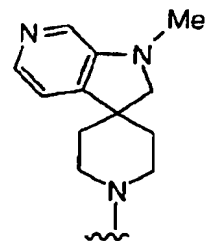
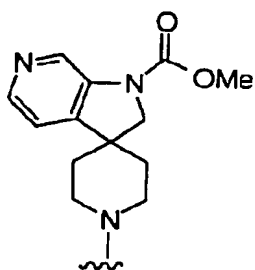
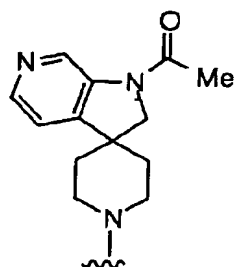
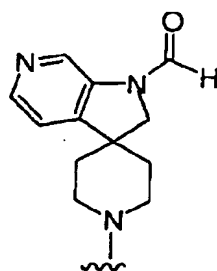
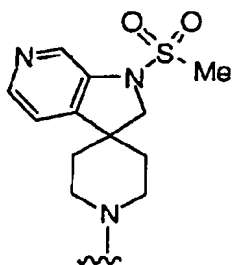
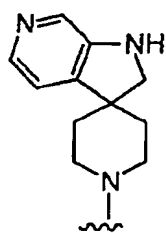


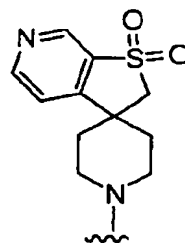
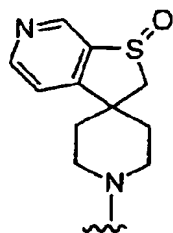
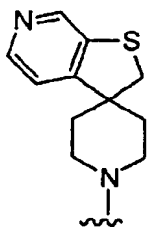
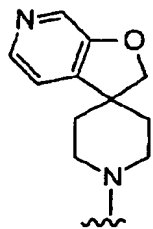
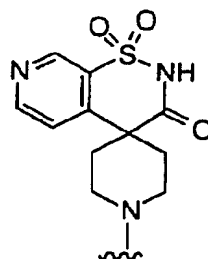
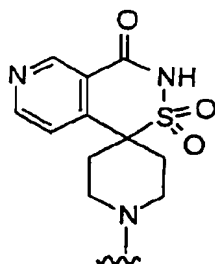
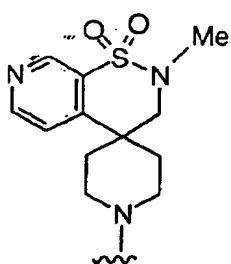
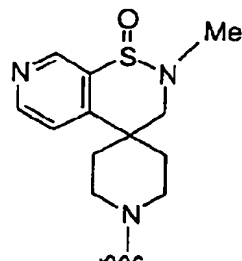
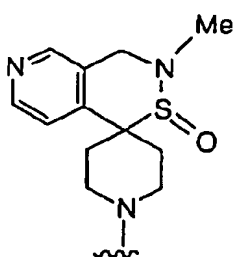
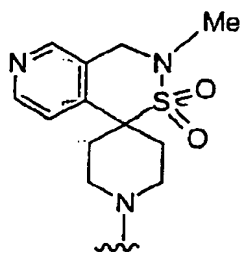
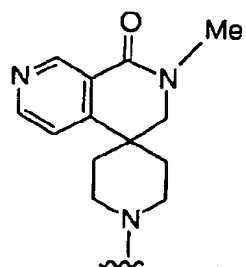
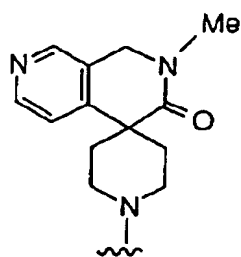
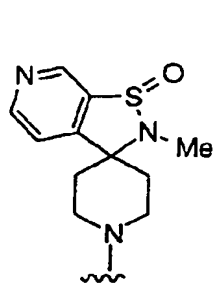


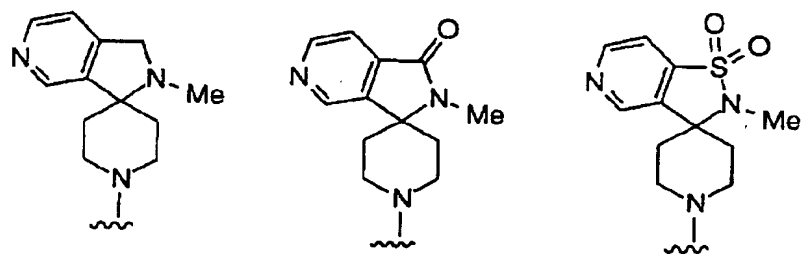
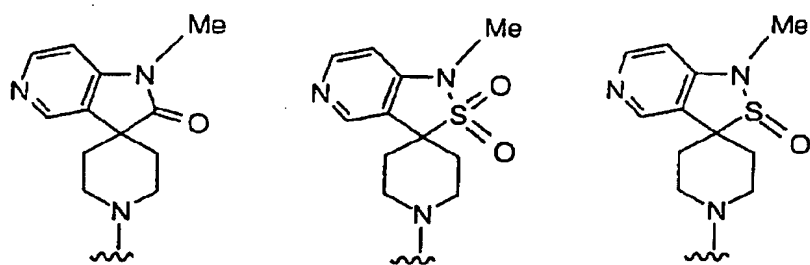
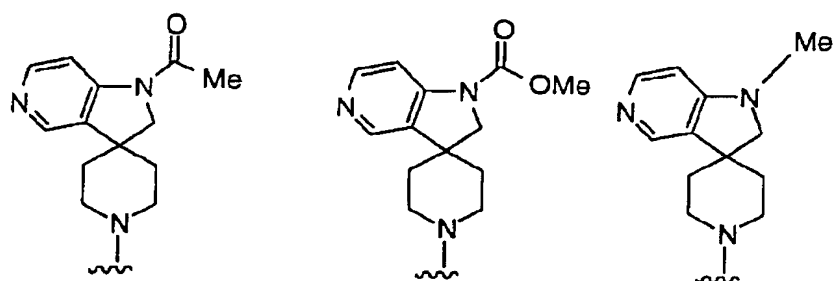
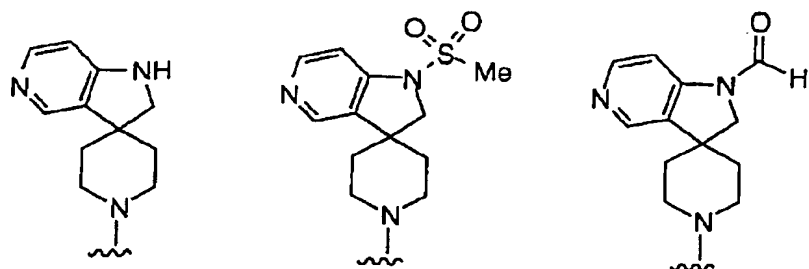


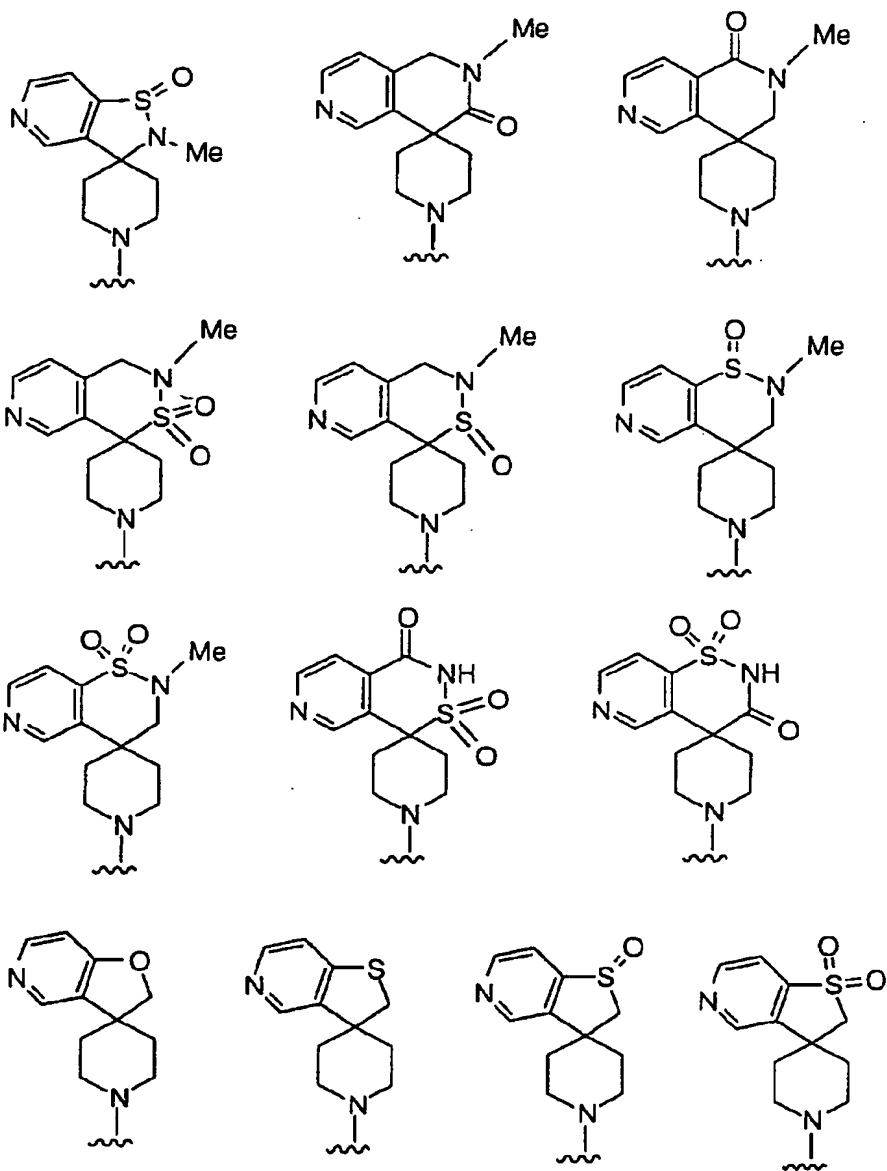


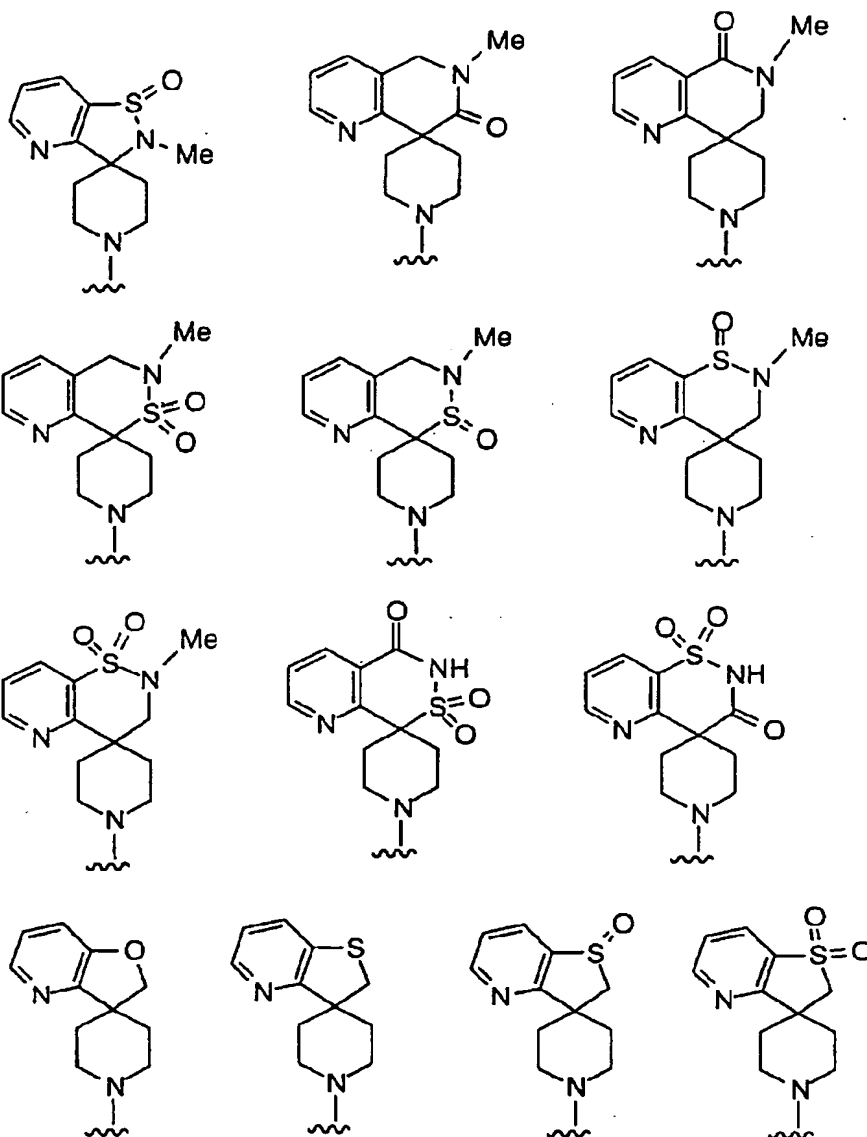


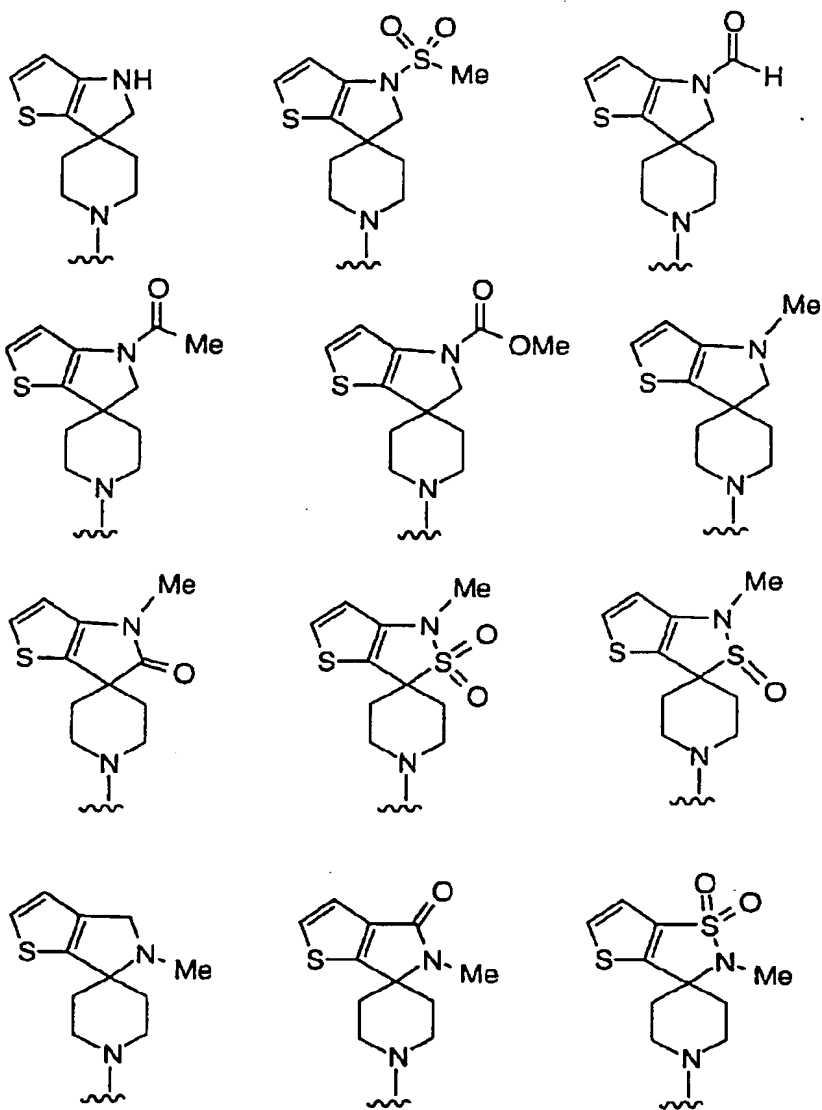


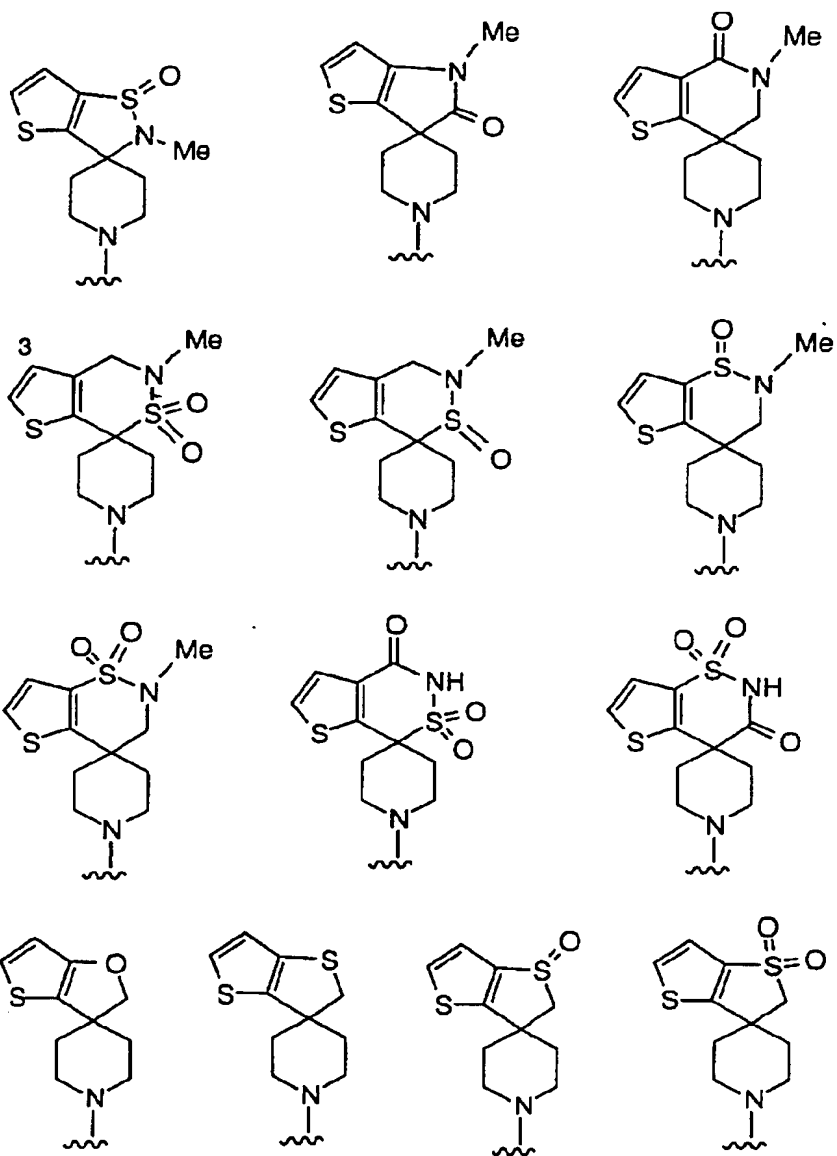


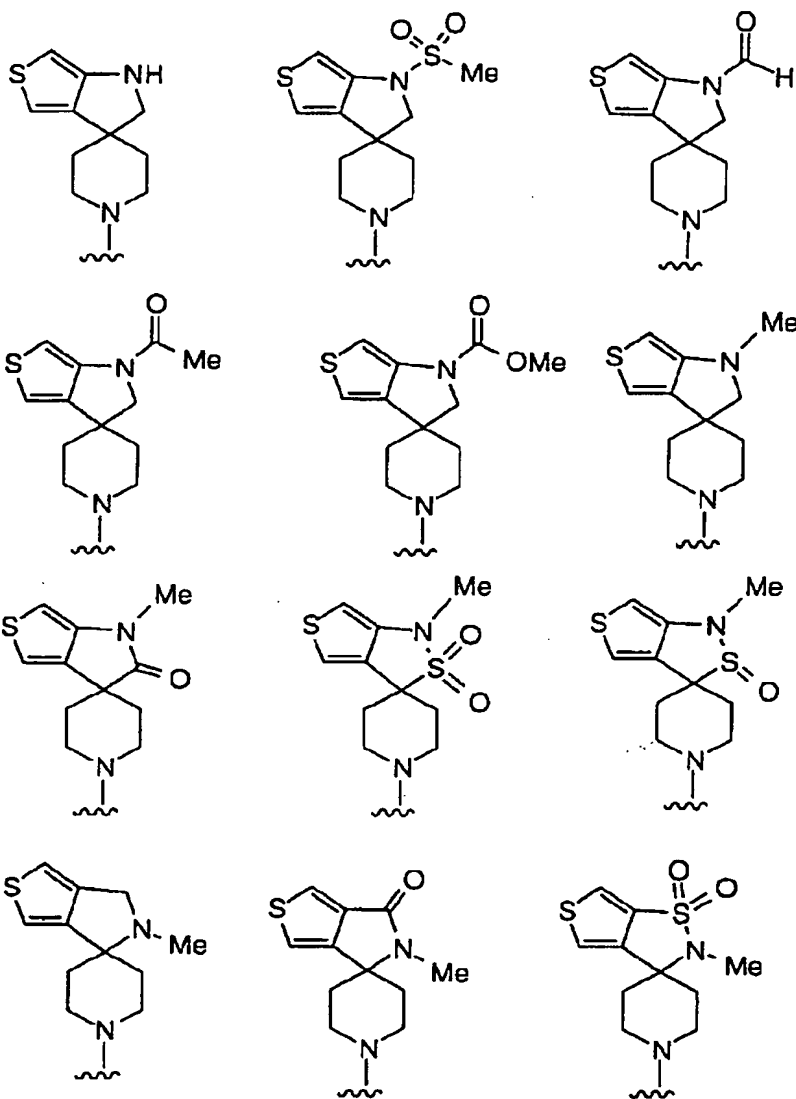


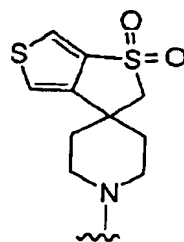
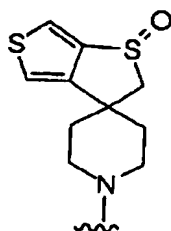
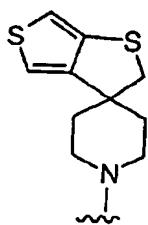
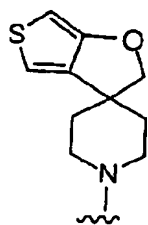
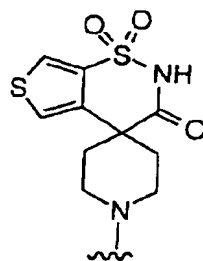
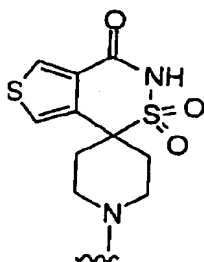
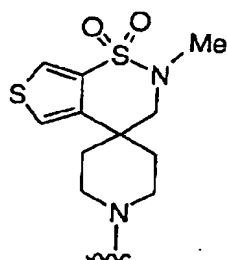
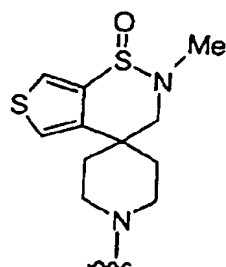
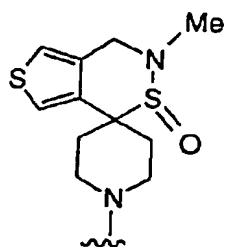
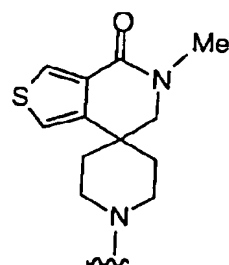
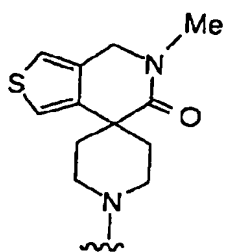
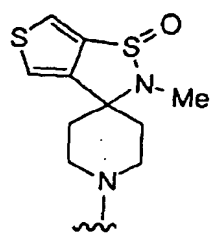


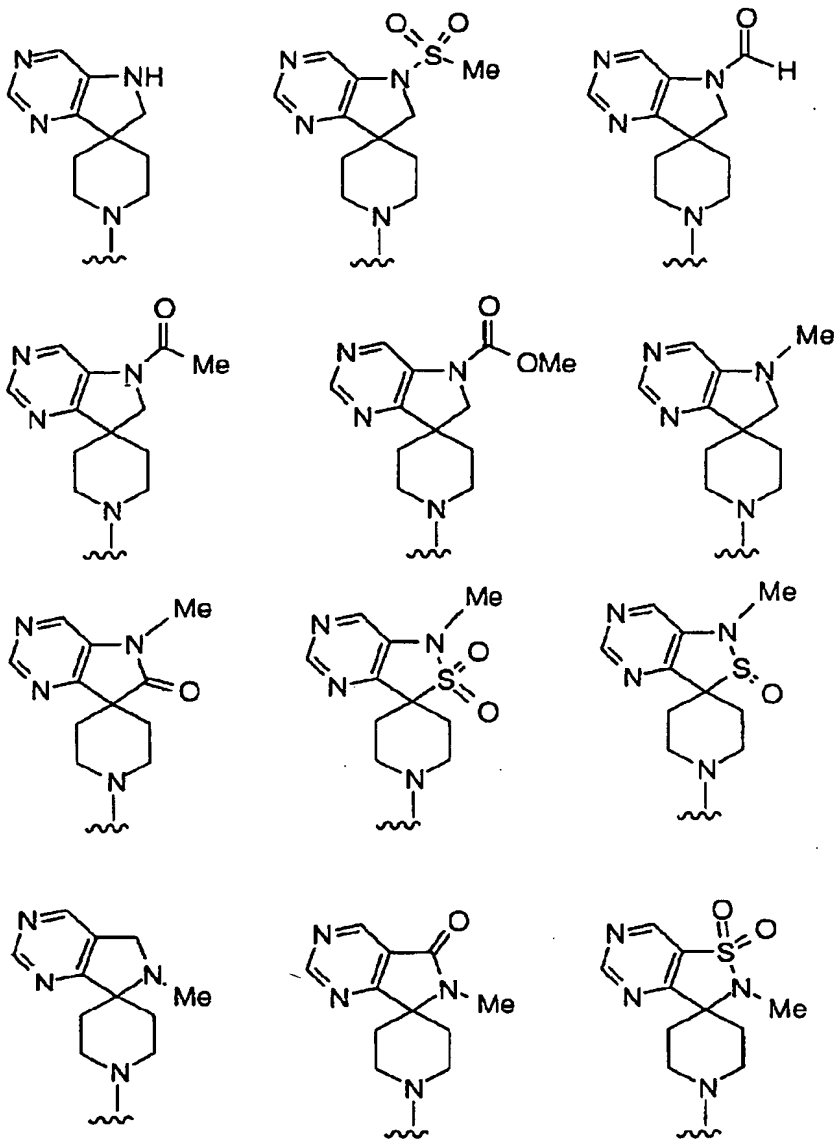


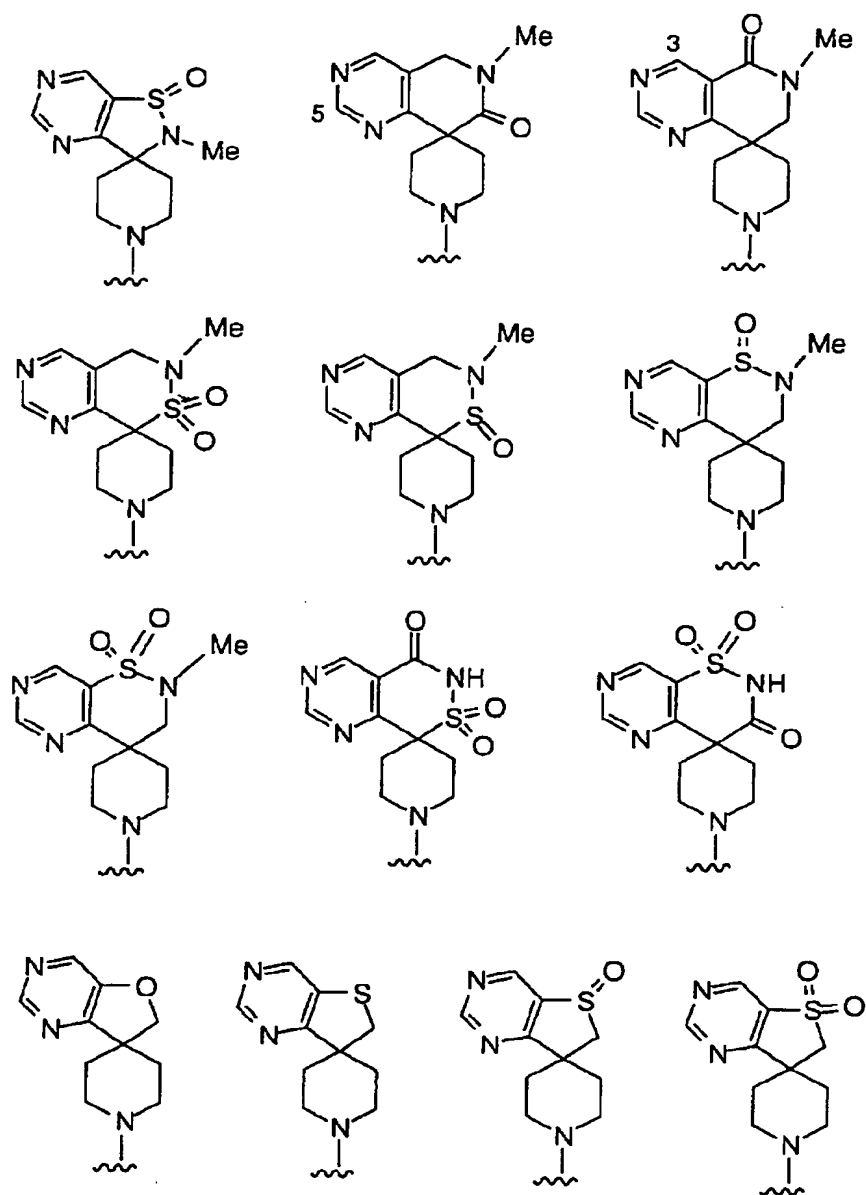












の中から選択される任意にモノ、ジ又はトリ置換された基であり、任意の置換基が前記基の非置換位置の1位、2位又は3位に存在し、置換基が、

- (a) ヒドロキシ、
- (b) オキシ、
- (c) シアノ、
- (d) $-NR_6R_7$ 、
- (e) $-NHCOR_6R_7$ 、

- (f) -ハロゲン、
- (g) -CF₃、
- (h) -フェニル又はモノ、ジもしくはトリ置換フェニル
(置換基は独立して、
- (1) ヒドロキシ、
- (2) オキシ、
- (3) シアノ、
- (4) -NR₆R₇、
- (5) -NHCO R₆R₇、 (6) -ハロゲン、
- (7) -CF₃、及び
- (8) -C₁₋₃アルキル

の中から選択される)

からなる群の中から選択される前記化合物。

8. R₁が、

ジ、トリ又はテトラ置換されたC₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇又はC₈線状
又は分枝状アルキル [置換基は独立して、

- (a) ヒドロキシ、
- (b) Cl又はF、
- (c) トリフルオロメチル、
- (d) フェニル又はモノ、ジもしくはトリ置換フェニル
{置換基は独立して、
- (1) フェニル、
- (2) ヒドロキシ、
- (3) C₁₋₃アルキル、
- (4) シアノ、
- (5) ハロゲン、
- (6) トリフルオロメチル

(7) $-NR_6COR_7$ (R_6 及び R_7 は独立して

(a) 水素、

(b) C_{1-6} アルキル又はモノもしくはジ置換 C_{1-6} アルキル (ここで置換基は独立して、

(1) 非置換又はヒドロキシ、 C_{1-3} アルキ

ル、シアノ、ハロゲン、トリフルオロメチルもしくは C_{1-4} アルコキシで置換されたフェニル、

(2) ヒドロキシ、

(3) オキシ、

(4) シアノ、

(5) ハロゲン、

(6) トリフルオロメチル

の中から選択される)、

(c) フェニル、ピリジニルもしくはチオフェン又はモノ、ジもしくはトリ置換フェニル、ピリジニルもしくはチオフェン (ここで置換基は独立して、

(1) ヒドロキシ、

(2) C_{1-4} アルキル、

(3) シアノ、

(4) ハロゲン、

(5) トリフルオロメチル

の中から選択される)、

(d) C_{1-3} アルキルオキシ

の中から選択されるか、又は

R_6 と R_7 は一緒になって、独立して窒素、酸素及び硫黄の中から選択された1個又は2個のヘテロ原子を含んだ5員、6員又は7員単環式飽和環を形成し、この環は非置換であるか、又は独立して

(a) ヒドロキシ、

- (b) オキソ、
- (c) シアノ、
- (d) ハロゲン、
- (e) トリフルオロメチル

の中から選択された置換基でモノもしくはジ置換される)、

- (8) $-NR_6CO_2R_7$ 、
- (9) $-NR_6CONHR_7$ 、
- (10) $-NR_6S(O)_jR_7$ (j は 1 又は 2 である)
- (11) $-CONR_6R_7$ 、
- (12) $-COR_6$ 、
- (13) $-CO_2R_6$ 、
- (14) $-OR_6$ 、
- (15) $-S(O)_kR_6$ 、

- (16) (a) ピラジニル、
- (b) ピラゾリル、
- (c) ピリジル、
- (d) ピリミジル、及び
- (e) チエニル

からなる群の中から選択され、非置換であるか、又は独立して

- (a) ヒドロキシ、
- (b) オキソ、
- (c) シアノ、
- (d) ハロゲン、
- (e) トリフルオロメチル

の中から選択された置換基でモノ、ジもしくはトリ置換されたヘテロアリー
ル

の中から選択される}、

- (e) $-NR_6COR_7$ 、

- (f) $-NR_6CO_2R_7$ 、
- (g) $-NR_6CONHR_7$ 、
- (h) $-NHS(O)_jR_6$ 、
- (i) $-COR_6$ 、

- (j) $-OR_6$ 、
- (k) (1) ピラジニル、
- (2) ピラゾリル、
- (3) ピリジル、
- (4) ピリミジル、及び
- (5) チエニル

からなる群の中から選択され、非置換であるか、又は独立して、

- (a) フェニル、
- (b) ヒドロキシ、
- (c) オキソ、
- (d) シアノ、
- (e) ハロゲン、及び
- (f) トリフルオロメチル

の中から選択された置換基でモノ、ジもしくはトリ置換されたヘテロアリアル
 中から選択される] からなる群の中から選択される請求項7に記載の化合物。

9. R_1 が、

ジ又はトリ置換された C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 又は C_6 線

状又は分枝状アルキル [置換基は独立して、

- (a) ヒドロキシ、
 - (b) Cl 又は F 、
 - (c) フェニル又はモノ、ジもしくはトリ置換フェニル
- (置換基は独立して、
- (1) フェニル、

- (2) ヒドロキシ、
- (3) C_{1-3} アルキル、
- (4) シアノ、
- (5) ハロゲン、
- (6) トリフルオロメチル

の中から選択される)

(d) $-NR_6COR_7$ (R_6 は水素又は C_{1-3} アルキルであり、 R_7 はフェニル、ピリジニル又はチオフェン、フェニル C_{1-3} アルキル、ピリジニル C_{1-3} アルキル又はチオフェン C_{1-3} アルキルであり、ここでフェニル、ピリジニル又はチオフェン、フェニル C_{1-3} アルキル、ピリジニル C_{1-3} アルキル又はチオフェン C_{1-3} アルキルは任意に、 Cl 、 F 、 CF_3 又は C_{1-3} アルキルで置換される)、

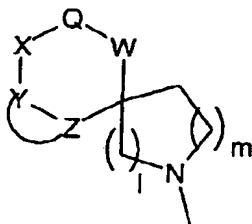
(e) $-NHS(O)_jR_6$ 、

(f) $-COR_6$ 、

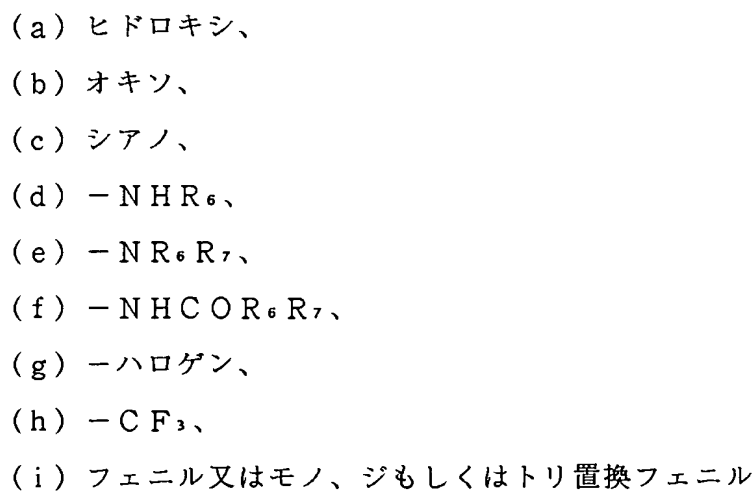
(g) $-OR_6$

からなる群の中から選択される請求項 8 に記載の化合物。

10. 基:



が、



(置換基は独立して、

- (1) ヒドロキシ、
- (2) オキシ、
- (3) シアノ、
- (4) $-NHR_6$ 、
- (5) $-NR_6R_7$ 、
- (6) $-NHCOR_6R_7$ 、

- (7) $-ハロゲン$ 、
- (8) $-CF_3$ 、及び
- (9) $-C_{1-3}$ アルキル

の中から選択される)

からなる群の中から選択される請求項9に記載の化合物。

11. R_1 が、

ジ又はトリ置換された C_2 、 C_3 、 C_4 又は C_5 線状又は分枝状アルキル〔置換基は独立して、

- (a) ヒドロキシ、
 - (b) Cl 又は F 、
 - (c) フェニル又はモノ、ジもしくはトリ置換フェニル
- (置換基は独立して、

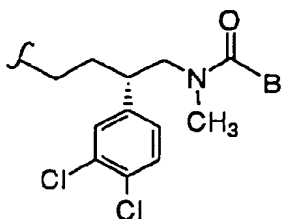
- (1) フェニル、
- (2) ヒドロキシ、
- (3) メチル又はエチル、
- (4) シアノ、
- (5) ハロゲン、
- (6) トリフルオロメチル

の中から選択される)

- (d) $-NR_6COR_7$ (R_6 はメチルであり、 R_7 はフェニ

ル、ピリジニル又はチオフェン、フェニル C_{1-3} アルキル、ピリジニル C_{1-3} アルキル又はチオフェン C_{1-3} アルキルであり、ここでフェニル、ピリジニル又はチオフェン、フェニル C_{1-3} アルキル、ピリジニル C_{1-3} アルキル又はチオフェン C_{1-3} アルキルは任意に Cl 、 F 、 CF_3 又は C_{1-3} で置換される)の中から選択される]からなる群の中から選択される請求項10に記載の化合物。

12. R_1 が、



で表され、前記式の B が

(a) フェニル又はモノ、ジもしくはトリ置換フェニル(置換基は独立して、クロロ、メチル、フェニル又は CF_3 である)；

(b) $-CH_2$ フェニル又はモノもしくはジ置換 $-CH_2$ フェニル(置換基は独立して、クロロ、メチル、フェニル又は CF_3 である)；

(c) ピリジニル又はモノ、ジもしくはトリ置換ピリジニル(置換基は独立して、クロロ、メチル、フェニル又は CF_3 である)；又は

(d) チオフェン又はモノもしくはジ置換チオフェン(置換基は独立して、クロロ、メチル、フェニル又は CF_3 である)である請求項11に記載の化合物。

13. B がフェニル又はモノ、ジもしくはトリ置換フェニルであり、ここで置換基が独立してクロロ、メチル、フェニル又は CF_3 である請求項12に記載の化合物。

14. (a) 1' - (3 - (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (N - トロピキシカルボニル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メタンスルホニル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) ；

(b) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - 3, 5 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メタンスルホ

ニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(c) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(ベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-

3, 4'-ピペリジン) ;

(d) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(3, 5-ビストリフルオロメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(e) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(3-メチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(f) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(3-クロロベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(g) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(3-トリフルオロメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(h) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(3, 5-ジクロロベンゾイル)

(メチルアミノ)) ブチル) - 1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(i) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(3-トリフルオロメチルフェニルアセチル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(j) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(3-イソプロピルオキシフェニルアセチル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(k) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(ベンゼンスルホニル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-メタンスルホニル-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(l) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-ベンジルオキシカルボニル-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(m) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(3, 5-ジメチルベンゾイル)

(メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(n) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-プロピオニル-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(o) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-ホルミル-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(p) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-t-ブチルカルボニル-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(q) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-メチルアミノカルボニル-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(r) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(3, 5-ジメチルベンゾイル)

(メチルアミノ)) ブチル) - 1-エトキシカルボニル-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(s) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-エタンスル

ホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(t) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - i - プロパンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(u) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1' - メチル-1-メタンスルホニルースピロ-インドリン-3, 4'-ピペリジニウムヨード ;

(v) 1' - (3 - (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (N - (R 又は S) - (3-メチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ペンチル) - 1 - メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(w) 1' - (3 - (S) - (3, 4-ジクロロフェニ

ル) - 4 - (N - (R 又は S) - (3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル) (メチルアミノ)) ペンチル) - 1 - メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(x) 1' - (3 - (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (N - (R 又は S) - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ペンチル) - 1 - メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(y) 1' - (3 - (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (N - (R 又は S) - (3, 5-ジクロロベンゾイル) (メチルアミノ)) ペンチル) - 1 - メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(a a) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジフルオロベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(a b) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3-フルオロ-5 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピ

ペリジン) ;

(a c) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (1 - ナフトイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メタンスルホニルースピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(a d) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (2 - クロロフェニルスルホニル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メチルスルホニルースピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(a e) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3 - クロロフェニルスルホニル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メチルスルホニルースピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(a f) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (4 - クロロフェニルスルホニル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メチルスルホニルースピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(a g) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジクロロフェニルスルホニル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メチルスルホニ

ルースピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(a h) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - アセチルースピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(a i) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - アセチルースピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(a j) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3 - ブロモ - 5 - メチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メタンスルホニルースピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(a k) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - (2 - ア

ミノアセチル) - スピロ (インドリン-3, 4' - ピペリジン) ;

(a l) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル)

(メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メチル - スピロ (インドール-2 - オン-3, 4' - ピペリジン) ;

(a m) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジクロロベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メチル - スピロ (イソインドール-1 - オン-3, 4' - ピペリジン) ;

(a n) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (2 - オキソ - テトラヒドロキノリン-4, 4' - ピペリジン) ; 及び

(a o) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジクロロベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メチル - スピロ (2 - オキソ - テトラヒドロキノリン-4, 4' - ピペリジン) からなる群の中から選択される請求項1に記載の化合物。

15. (a) 1' - (3 - (S) - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (N - 3, 5 - ビストリフルオロメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - アセチル - スピロ (インドリン-3, 4' - ピペリジン) ;

(b) 1' - (3 - (S) - (3 - クロロフェニル) -

4 - (N - 3, 5 - ビストリフルオロメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - アセチル - スピロ (インドリン-3, 4' - ピペリジン) ;

(c) 1' - (3 - (S) - (4 - クロロフェニル) - 4 - (N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - アセチル - スピロ (インドリン-3, 4' - ピペリジン) ;

(d) 1' - (3 - (S) - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - (N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - アセチル - スピロ (インドリン-3, 4' - ピペリジン) ;

(e) 1' - (3 - (S) - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 4 - (N - (3, 5-ビストリフルオロメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(f) 1' - (3 - (RS) - (3, 5-ジクロロフェニル) - 4 - (N - (3, 5-ビストリフルオロメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(g) 1' - (3 - (S) - (4-クロロフェニル) - 4 - (N - (3, 5-ビストリフルオロメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-3, 4'-ピペリジン) ;

(h) 1' - (3 - (RS) - (4-ピリジル) - 4 - (N - (3, 5-ビストリフルオロメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-アセチルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(i) 1' - (3 - (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (N - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (エチルアミノ)) ブチル) - 1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(j) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジクロロベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 5-フルオロースピロ (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3, 4'-ピペリジン) ;

(k) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3-クロロベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 5-フルオロースピロ (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3, 4'-ピペリジン) ;

(l) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 5-フルオロースピロ (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3, 4'-ピペリジン) ;

(m) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3-メチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 5-フルオロースピロ (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3, 4'-ピペリジン) ;

(n) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (ベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 5 - フルオロースピロ (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(o) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (ベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(p) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3 - メチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(q) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(r) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3 - クロロベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(s) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジクロロベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(t) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (4 - フルオロ - 1 - ナフトイル) (メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(u) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (t - ブトキシカルボニル) (メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (2, 3 - ジヒドロベンゾチオフェン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(v) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (2, 3 - ジヒドロベンゾチオフェン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(w) 1' - (3 - ((S) - (4 - クロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) プチル) - スピロ (2, 3 - ジヒドロベンゾチオフェン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(x) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (t - ブトキシカルボニル) (メチルアミノ)) プチル) - スピロ (2, 3 - ジヒドロベンゾチオフェン - 3, 4' - ピペリジン) - 1 - オキシド ;

(y) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (4 - フルオロ - 1 - ナフチルメチル) (メチルアミノ)) プチル) - スピロ (2, 3 - ジヒドロベンゾチオフェン - 3, 4' - ピペリジン) - 1 - オキシド ;

(z) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (t - ブトキシカルボニル) (メチルアミノ)) プチル) - スピロ (2, 3 - ジヒドロベンゾチ

オフェン - 3, 4' - ピペリジン) - 1, 1 - ジオキシド ;

(a a) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) プチル) - スピロ (2, 3 - ジヒドロベンゾチオフェン - 3, 4' - ピペリジン) - 1, 1 - オキシド ;

(a b) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) プチル) - スピロ (2, 3 - ジヒドロベンゾチオフェン - 3, 4' - ピペリジン) - 1, 1 - ジオキシド ;

(a c) 1' - (3 - ((S) - (4 - クロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) プチル) - スピロ (2, 3 - ジヒドロベンゾチオフェン - 3, 4' - ピペリジン) - 1, 1 - ジオキシド ;

(a d) 1' - (3 - ((S) - (4 - クロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) プチル) - スピロ (2, 3 - ジヒドロベンゾチ

オフェン - 3, 4' - ピペリジン) - 1 - オキシド ;

(a e) 1' - (3 - (S) - (4 - クロロフェニル) - 4 - (N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (2, 3 - ジヒドロベンゾチオフェン - 3, 4' - ピペリジン) - 1 - オキシド;

(a f) 1' - (3 - (S) - (4 - クロロフェニル) - 4 - (N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (2, 3 - ジヒドロベンゾチオフェン - 3, 4' - ピペリジン) - 1, 1 - ジオキシド;

(a g) 1' - ベンジルオキシカルボニル - 5 - フルオロ - 1 - メタンスルホニル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン);

(a h) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (メチルアミノ) ブチル) - 1 - メタンスルホニル - 5 - メトキシ - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン);

(a i) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (メチルアミノ) ブチル) - 1 - メタンス

ルホニル - 5 - メチル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン);

(a j) 5 - クロロ - 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (メチルアミノ) ブチル) - 1 - メタンスルホニル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン);

(a k) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (メチルアミノ) ブチル) - 5 - フルオロ - 1 - メタンスルホニル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン);

(a l) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (メチルアミノ) ブチル) - 7 - フルオロ - 1 - メタンスルホニル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン);

(a m) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メタンスルホニル - 5 - メチル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン);

(a n) 5 - クロロ - 1' - (3 - ((S) - (3, 4

ージクロロフェニル)) - 4 - (N - (3 - メチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メタンスルホニルースピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(a o) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メタンスルホニル - 5 - メトキシースピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(a p) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3 - メチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 5 - フルオロ - 1 - メタンスルホニルースピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(a q) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジクロロベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 5 - フルオロ - 1 - メタンスルホニルースピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(a r) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 5 - フルオロ - 1 - メタン

スルホニルースピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(a s) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3 - クロロベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 5 - フルオロ - 1 - メタンスルホニルースピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(a t) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 5 - フルオロ - 1 - メタンスルホニルースピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(a u) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 7 - フルオロ - 1 - メタンスルホニルースピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(a v) 1 - アセチル - 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - t - プトキシカルボニル) (メチルアミノ)) ブチル) - 5 - フ

ルオロースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(a w) 1-アセチル-5-クロロ-1' - (3-((S)-(3, 4-ジクロロフェニル))-4-(メチルアミノ)ブチル)-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(a x) 1-アセチル-1' - (3-((S)-(3, 4-ジクロロフェニル))-4-(メチルアミノ)ブチル)-5-メチル-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(a y) 1-アセチル-1' - (3-((S)-(3, 4-ジクロロフェニル))-4-(メチルアミノ)ブチル)-5-フルオロ-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(a z) 1-アセチル-1' - (3-((S)-(3, 4-ジクロロフェニル))-4-(メチルアミノ)ブチル)-6-フルオロ-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(b a) 1-アセチル-1' - (3-((S)-(3, 4-ジクロロフェニル))-4-(メチルアミノ)ブチル)-4-フルオロ-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(b b) 1-アセチル-1' - (3-((S)-(3, 4-ジクロロフェニル))-4-(N-ベンゾイル)(メチルアミノ)ブチル)-4-フルオロ-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(b c) 1-アセチル-1' - (3-((S)-(3, 4-ジクロロフェニル))-4-(N-3, 5-ジメチルベンゾイル)(メチルアミノ)ブチル)-6-フルオロ-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(b d) 1-アセチル-1' - (3-((S)-(3, 4-ジクロロフェニル))-4-(N-ベンゾイル)(メチルアミノ)ブチル)-6-フルオロ-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(b e) 1-アセチル-1' - (3-((S)-(3, 4-ジクロロフェニル))-4-(N-3, 5-ジメチルベンゾイル)(メチルアミノ)ブチル)-4

－フルオロースピロ（インドリン－3，4’－ピペリジン）；

（b f）1－アセチル－1’－（3－（（S）－（3，4－ジクロロフェニル）－4－（N－ベンゾイル）（メチルアミノ））ブチル）－5－フルオロースピロ（インドリン－3，4’－ピペリジン）；

（b g）1－アセチル－1’－5－クロロ－（3－（（S）－（3，4－ジクロロフェニル））－4－（N－（3，5－ジメチルベンゾイル）（メチルアミノ））ブチル）－スピロ（インドリン－3，4’－ピペリジン）；

（b h）1－アセチル－1’－（3－（（S）－（3，4－ジクロロフェニル）－4－（N－（3－クロロベンゾイル）（メチルアミノ））ブチル）－5－フルオロースピロ（インドリン－3，4’－ピペリジン）；

（b i）1－アセチル－1’－（3－（（S）－（3，4－ジクロロフェニル）－4－（N－（3，5－ジクロロベンゾイル）（メチルアミノ））ブチル）－5－フルオロースピロ（インドリン－3，4’－ピペリジン）；

（b j）1－アセチル－1’－（3－（（S）－（3，4－ジクロロフェニル）－4－（N－（3－メチルベンゾイル）（メチルアミノ））ブチル）－5－フルオロースピロ（インドリン－3，4’－ピペリジン）；

（b k）1－アセチル－1’－（3－（（S）－（3，4－ジクロロフェニル）－4－（N－（3，5－ジメチルベンゾイル）（メチルアミノ））ブチル）－5－フルオロースピロ（インドリン－3，4’－ピペリジン）；

（b l）1－アセチル－1’－（3－（（S）－（3，4－ジクロロフェニル）－4－（N－（3－イソプロポキシベンゾイル）（メチルアミノ））ブチル）－5－フルオロースピロ（インドリン－3，4’－ピペリジン）；

（b m）1－アセチル－1’－（3－（（S）－（3，4－ジクロロフェニル）－4－（N－（3，5－ビス（トリフルオロメチル）（メチルアミノ））ブチル）－5－フルオロースピロ（インドリン－3，4’－ピペリジン）；

（b n）1－アセチル－1’－（3－（（S）－（3，4－ジクロロフェニル）－4－（N－（3，5－ジメチルベンゾイル）（メチルアミノ））ブチル）－

5-メチルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(b o) 1-アセチル-1' - (3-((S)-(3, 4-ジクロロフェニル)
)-4-(N-(4-フルオロ-1-ナフトイル) (メチルアミノ)) ブチル)
-5-フルオロースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(b p) 1-アセチル-1' - (3-((S)-(3, 4-ジクロロフェニル)
)-4-(N-(1-ナフトイル) (メチルアミノ)) ブチル) -5-フルオロ
ースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(b q) 1' - (3-((S)-(3, 4-ジクロロフェニル)) -4-(N-
(1-ナフトイル) (メチルアミノ)) ブチル) -5-フルオロ-1-メタン
スルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(b r) 1' - (3-((S)-(3, 4-ジクロロフェニル)) -4-(N-
(4-フルオロ-1-ナフトイル) (メチルアミノ)) ブチル) -5-フルオ
ロ-1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(b s) 1' - (3-((S)-(3, 4-ジクロロフェニル)) -4-(N-
(4-フルオロ-1-ナフトイル) (メチルアミノ)) ブチル) -スピロ (2,
3-ジヒドロベンゾチオフエン-3, 4'-ピペリジン) ;

(b t) 1' - (3-((S)-(3, 4-ジクロロフェニル)) -4-(N-
(4-フルオロ-1-ナフトイル) (メチルアミノ)) ブチル) -スピロ (2,
3-ジヒドロベンゾチオフエン-3, 4'-ピペリジン) スルホン ;

(b u) 1' - (3-((S)-(3, 4-ジクロロフェニル)) -4-(N-
(4-フルオロ-1-ナフトイル) (メチルアミノ)) ブチル) -スピロ (2,
3-ジヒドロ

ベンゾチオフエン-3, 4'-ピペリジン) ;

(b v) 1' - (3-((S)-(3, 4-ジクロロフェニル)) -4-(N-
(4-フルオロ-1-ナフトイル) (メチルアミノ)) ブチル) -5-フルオ
ロースピロ (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3, 4'-ピペリジン) ;

(b w) 1' - (3-((S)-(3, 4-ジクロロフェニル)) -4-(N-

(4-フルオロ-1-ナフチル) (メチルアミノ) ブチル) -スピロ (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3, 4'-ピペリジン) ;

(b x) 1-アセチル-1' - (3- ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) -4- (N- (4-フルオロ-1-ナフトイル) (メチルアミノ)) ブチル) -6-フルオロ-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(b y) 1-アセチル-1' - (3- ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) -4- (N- (4-フルオロ-1-ナフトイル) (メチルアミノ)) ブチル) -4-フルオロ-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(b z) 1' - (3- ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) -4- (N- (4-フルオロ-1-ナフチルメチル) (メチルアミノ)) ブチル) -5-フルオロ-1-メ

タンスルホニル-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(c a) 1' - (3- ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) -4- (N- (4-フルオロ-1-ナフチルメチル) (メチルアミノ)) ブチル) -5-フルオロ-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(c b) 1-アセチル-1' - (3- ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) -4- (N- (4-フルオロ-1-ナフチルメチル) (メチルアミノ)) ブチル) -5-フルオロ-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(c d) 1' - (5-フルオロインドリル-3- (2-エタノイル)) -1-メタンスルホニル-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(c e) 1' - (2- (3- (5-フルオロインドリル)) エチル)) -1-メタンスルホニル-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(c f) 1' - (3- ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) -4- (N- (3-クロロ-4-フルオロベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) -1-メタンスルホニル-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(c g) 1' - (3- ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) -4- (N- (3-クロロ-4-フルオロベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) -5-フ

ルオロ-1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

;

(c h) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(4-フルオロベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(c i) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(4-フルオロベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 5-フルオロ-1-アセチルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(c j) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(3-クロロ-4-フルオロベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 5-フルオロ-1-アセチルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(c k) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(4-フルオロ-3, 5-ジメチル

ベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 5-フルオロ-1-アセチルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(c l) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(c m) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(c n) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-アセチルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(c o) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-ア

セチルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(c p) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(4-フルオロ-1-ナフトイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-アセチル
ースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(c q) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(4-フルオロ-1-ナフトイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-メタンス
ルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(c r) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(1-ナフトイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-アセチルースピロ (イン
ドリリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(c s) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) 4-フェニルブチル) - 1-
メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(c t) 1' - (4 - (N-(3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) - 4 - (フェニル) ブチル) - 1

-アセチルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(c u) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (1-(2-フェニルイミダゾロ)) ブチル) - 1-メタンスルホニルースピロ (イン
ドリリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(c v) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - ((N-(3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) - 4 - (メチル) ブチル)
- 1-アセチルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(c w) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - ((N-(4-フルオロ-1-ナフトイル) (メチルアミノ)) - 4 - (メチル) ブチル)
- 1-アセチルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(c x) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (R及びS) - (N-(3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ヘキシル)
- 1-アセチルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(c y) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (R 及び S) - (N - (3, 5 - ジメチル

ベンゾイル) (メチルアミノ)) ヘキシル) - 1 - アセチル - 5 - フルオロース
ピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(c z) 1' - (3 - (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (R 及び S)
) - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ヘプチル) - 1
- アセチル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(d a) 1' - (3 - (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (R 及び S)
) - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ヘプチル) - 1
- アセチル - 5 - フルオロースピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(d b) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (R 及び S) - ヒドロキシ - 5 - (3, 5 - ジメチルフェニル) ペンチル) - 1 - メタ
ンスルホニル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(d c) 1' - (3 - (R) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (N) - (3, 5 - ジメチルフェニル) (メチルアミノ)) - 5 - オキソペンチル) - 1 -
メタンスルホニル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(d d) 1' - (3 - (R) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (3, 5 -
ジメチルフェニル) - 5 - オキソペンチル) - 1 - メタンスルホニル - スピロ (イ
ンドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(d e) 1' - (3 - (R) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (3, 5 -
ジメチルフェニル) - 5 - オキソヘキシル) - 1 - メタンスルホニル - スピロ (イ
ンドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(d f) 1' - (3 - (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (3, 5 -
ジメチルフェニル) - 6 - オキソヘキシル) - 1 - メタンスルホニル - スピロ (イ
ンドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(d g) 1' - (3 - (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (3, 5 -
ジメチルフェニル) - 5 - (R & S) - メチル - 6 - オキソヘキシル) - 1 - メ

タンスルホニルースピロ（インドリン-3, 4'-ピペリジン）；

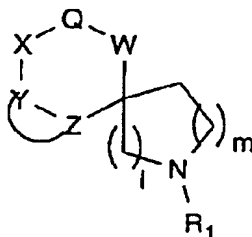
(d h) 1' - (3 - (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (3, 5-ビストリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1-アセチルースピロ（インドリン-3, 4'-ピペリジン）

の中から選択される請求項1に記載の化合物。

15. 治療を必要とする患者の物質Pの作用を拮抗させるために、医薬的に許容可能なキャリアーと治療に有効な量の請求項1に記載の無毒化合物とを含んでなる医薬組成物。

16. 治療を必要とする患者のニューロキニンAの作用を拮抗させるために、医薬的に許容可能なキャリアーと治療に有効な量の請求項1に記載の無毒化合物とを含んでなる医薬組成物。

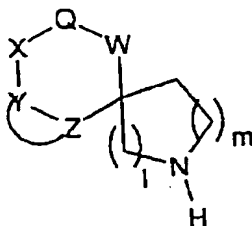
17. 請求項1から14のいずれか一項に記載の式I：



I

の化合物の製造方法であって、

(a) 任意にトリアルキルアミンのような適切な塩基の存在下で、適切な溶媒中の式A：



A

の化合物を、式 R_1-X_1 (式中、 X_1 は離脱基である) の化合物と反応させるか；

(b) 還元剤の存在下で、第2の適切な溶媒中の式Aの化合物を、式 $R-CH(O)$ (式中、 $R-CH_2$ は先に定義した R_1 である) の化合物と反応させるか；又は

(c) 適切な塩基の存在下で、ハロ炭素溶媒中の式Aの化合物を、式 $R-C(O)X_2$ (式中、 X_2 はプロモ又はクロロのような適切な離脱基である) の化合物と反応させて式Iの化合物を得る工程からなる前記方法。

【発明の詳細な説明】

発明の名称

ニューロキニンアンタゴニストとしてのスピロ置換アザ環

発明の背景

本明細書に開示する発明は、タキキニンレセプターアンタゴニストとして有用なある種のスピロ置換アザ環に関する。本明細書に開示する化合物は特にニューロキニンレセプターアンタゴニストである。

タキキニン類、即ち物質P (SP)、ニューロキニンA (NKA) 及びニューロキニンB (NKB) は、構造的に似通ったニューロペプチド族因子である。これらは各々、ニューロキニン-1レセプター (NK-1)、ニューロキニン-2レセプター (NK-2)、及びニューロキニン-3レセプター (NK-3) というレセプター型のアゴニストである。これらのレセプター型は、タキキニン類と的高親和性結合や、それぞれ天然アゴニストのSP、NKA、NKBによる賦活化の相対的能力に応じてこのように定義されている。

タキキニン類は、カルボキシル末端配列 $\text{Phe-X-Gly-Leu-Met-NH}_2$ を保持していることを特徴とする。より具体的には、物質Pは、哺乳動物で産生され

る薬理学的に活性なニューロペプチドであり、特徴的なアミノ酸配列：

Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂

を有する。

ニューロキニンAは、以下のアミノ酸配列：

His-Lys-Thr-Asp-Ser-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH₂

を有する。

ニューロキニンBは、以下のアミノ酸配列：

Asp-Met-His-Asp-Phe-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH₂

を有する (Chang等, Nature New Biol. 232, 86 (1971); D. F. Veber等, 米国特許第4, 680, 283号)。

ニューロキニンレセプターは、哺乳動物神経系 (特に脳及び脊髄神経節)、循

環系並びに末梢組織（特に十二指腸及び空腸）全体に広く分布し、幾つかの様々な生物学的プロセスの調節に関与する。これには、嗅覚、視覚及び聴覚の感覚的知覚、痛み、運動調節、胃運動性、血管拡張、唾液分泌、並びに排尿が含まれる（B. Pernow, Pharmacol. Rev., 1983, 35, 85-141）。NK1及びNK2レセプターサブタイプはシナプス

伝達に関与する（Laneuville等, Life Sci., 42:1295-1305（1988））。

物質Pは血管拡張薬、血圧低下薬として作用し、唾液分泌を刺激し、毛細管透過性を増加させる。この物質は、用量や動物の痛み反応性によっては、動物で無痛覚症や痛覚過敏を起こす可能性もあり（R. C. A. Frederickson等, Science, 199, 1359（1978）；P. Oehme等, Science, 208, 305（1980）を参照されたい）、感覚伝達や痛み認知で役割を果たす（T. M. Jessell, Advan. Biochem. Psychopharmacol. 28, 189（1981））。特に、物質Pは、偏頭痛の痛み伝達（B. E. B. Sandberg等, Journal of Medicinal Chemistry, 25, 1009（1982）参照）や、関節炎（Levine等, Science, （1984）226, 547-549）に関与することが知見されている。

気道では、NK1レセプターが微小血管漏れや粘液分泌に関与するのに対し、NK2レセプターは平滑筋収縮を調節することが指摘されている。更には、物質P及びニュー

ロキニンAが共に、気道狭窄や浮腫の誘発に効果的であることが知見されている。このような知見に基づいて、物質P及びニューロキニンAが喘息のようなアレルギー性疾患を含む神経原性炎症の病理発生に関与し得ると考えられている（Frossard等, Life Sci., 49, 1941-1953（1991）；Advenler等, Biochem. Biophys. Res. Comm., 184（3）, 1418-1424（1992））。

実験研究では、感覚ニューロペプチド、特に物質PやニューロキニンAのようなタキキニン類は、喘息の多くの病態生理学的特徴を生じ得る。ニューロキニンAは、ヒト気道の非常に効果的な *in vitro* 狭窄剤であり、物質Pは気道の粘膜分泌を引き起こす (Barnes P. J., Lancet, pp 242-44 (1986); Rogers D. R., Aursudkij B., Barnes P. J., Euro. J. Pharmacol, 174, 283-86 (1989))。

ブラジキニンの吸入は、喘息患者に気管支収縮を起こすが、正常被験者では起こさない (Fuller R. W., Dixon C. M. S., Cuss F. M. C.,

Barnes P. J., Am Rev Respir Dis, 135, 176-80 (1987))。ブラジキニン誘発気管支収縮は抗コリン作用薬により多少抑制され、またブラジキニンはヒト気道の *in vitro* 収縮作用が弱いので、気管支収縮応答に対する神経反射の媒介は部分的にすぎないことが示唆されている。ブラジキニンはイヌで迷走神経求心性C繊維を刺激して、気管支収縮を引き起こす (Kaufman M. P., Coleridge H. M., Coleridge J. C. G., Baker D. G., J. Appl. Physiol., 48, 511-17 (1980))。テンジクネズミ気道では、ブラジキニンはコリン作用性機構及び感覚神経媒介機構により気管支収縮応答を引き起こす (Ichinoe M., Belvisi M. G., Barnes P. J., Pharmacol. Exp. Ther., 253, 594-99 (1990))。従って、ヒト気道のブラジキニン誘発気管支収縮は、一部には軸索反射機構を介して感覚神経末端から放出されたタキキニンによるものであろう。臨床実験により、NK-1/NK-2二成分アンタゴニスト (例えばFK-224) が喘息患者でブラジキニン誘発気

管支収縮を防御することが判明している (Ichinoe, M. 等, Lancet, 340巻, pp 1248-1251 (1992))。

タキキニンは、胃腸 (G I) 疾病や G I 管疾病 (例えば炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病等) にも関与していた (Mantyh 等, *Neuroscience*, 25 (3), 817-37 (1988) 及び D. Regoli "Trends in Cluster Headache" F. Sicuteri 等編, Elsevier Scientific Publishers, Amsterdam, 1987, pp 85-95)。

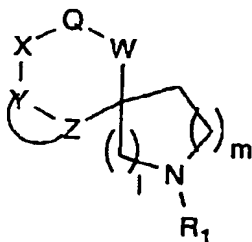
物質 P が役割を果たし得る関節炎の神経原性機構があるとの仮説もある (Kidd 等, "A Neurogenic Mechanism for Symmetric Arthritis" *The Lancet*, 11 November 1989 及び Gronblad 等, "Neuropeptides in Synovium of Patients with Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis" *J. Rheumatol.* (1988) 15 (12)

1807-10)。従って、物質 P は、リウマチ性関節炎や変形性関節症のような疾病の炎症性応答に関与すると考えられている (O' Byrne 等, *Arthritis and Rheumatism* (1990) 33, 1023-8)。タキキニンアンタゴニストが有用であると考えられる他の領域の疾病はアレルギー性症状 (Hamellet 等, *Can. J. Pharmacol. Physiol.* (1988) 66, 1361-7)、免疫調節 (Lotz 等, *Science* (1988) 241, 1218-21, Kimball 等, *J. Immunol.* (1988) 141 (10) 3564-9、及び A. Perianin 等, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 161, 520 (1989))、血管拡張、気管支けいれん、内臓の反射又はニューロン調節 (Mantyh 等, *PNAS* (1988) 85, 3235-9) であり、場合によってはアルツハイマー型老人性痴呆、アルツハイマー病及びダウン症候群で β -アミロイド媒介神経変性変化を阻止又は遅延させる (Yankner 等, *Science*, (1990) 250, 279-82)。物質 P は更に、多発性硬化症や筋萎縮性側索硬化症のような脱髄疾病で役割

を果たし得る (J. L u b e r - N a r o d 等, 第 18 回 C. I. N. P. 会議 (1992 年 6 月 28 日 ~ 7 月 2 日) で発表されたポスター)。物質 P 及び / 又はニューロキニン A レセプターに対して選択的なアンタゴニストは喘息疾病の治療に有用であり得る (F r o s s a r d 等, L i f e S c i. , 49, 1941-1953 (1991); A d v e n i e r 等, B i o c h e m. B i o p h y s. R e s. C o m m. , 184 (3), 1418-1424 (1992))。

発明の要約

本発明は、式 I :



I

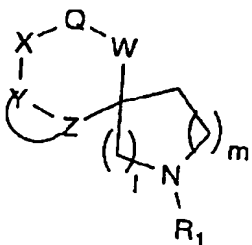
で表される化合物に関する。

本発明は更に、これらの新規化合物を活性成分として含む医薬処方物、並びにある種の疾病の治療での新規化合物及びその処方物の使用に関する。

本発明の化合物はタキニンレセプターアンタゴニストであり、炎症性疾病、痛み又は偏頭痛及び喘息の治療に有用である。

発明の詳細な説明

本発明は、式 I :



I

で表される化合物又はその医薬的に許容可能な塩に関し、前記式中、明示した窒素は任意に C_{1-4} アルキルもしくはフェニル C_{1-4} アルキルで四級化されるか、又は任意に N -オキシド(N^+O^-)として存在し；

l 及び m はそれぞれ独立して、0、1、2、3、4又は5であり、但し $l+m$ は1、2、3、4又は5に等しいものとし；

R_1 は、

- (1) 水素、
- (2) 線状もしくは分枝状 C_{1-8} アルキル、線状もし

くは分枝状 C_{2-8} アルケニル、又は線状もしくは分枝状 C_{2-8} アルキニル [C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル又は C_{2-8} アルキニルは任意にモノ、ジ、トリ又はテトラ置換され、置換基は独立して、

- (a) ヒドロキシ、
- (b) オキシ、
- (c) シアノ、
- (d) Br 、 Cl 、 I 、 F を含むと定義されるハロゲン
- (e) トリフルオロメチル、
- (f) フェニル又はモノ、ジもしくはトリ置換フェニル {置換基は独

立して、

- (1) フェニル、
- (2) ヒドロキシ、
- (3) C_{1-3} アルキル、
- (4) シアノ、
- (5) ハロゲン、
- (6) トリフルオロメチル、
- (7) $-NR_6COR_7$ (R_6 及び R_7 は独立

して

- (a) 水素、

(b) C₁₋₆アルキル又はモノもしくはジ置換C₁₋₆アルキル
(ここで置換基は独立して、

(1) 非置換又はヒドロキシ、C₁₋₃アルキル、シアノ、ハロゲン、トリフルオロメチルもしくはC₁₋₄アルコキシで置換されたフェニル、

(2) ヒドロキシ、

(3) オキシ、

(4) シアノ、

(5) ハロゲン、

(6) トリフルオロメチル

の中から選択される)、

(c) フェニル、ピリジニルもしくはチオフェン又はモノ、ジもしくはトリ置換フェニル、ピリジニルもしくはチオフェン (ここで置換基は独立して、

(1) ヒドロキシ、

(2) C₁₋₄アルキル、

(3) シアノ、

(4) ハロゲン、

(5) トリフルオロメチル

の中から選択される)、

(d) C₁₋₃アルキルオキシ

の中から選択されるか、又は

R₆とR₇は一緒になって、独立して窒素、酸素及び硫黄の中から選択された1個又は2個のヘテロ原子を含んだ5員、6員又は7員単環式飽和環を形成し、この環は非置換であるか、又は独立して

(a) ヒドロキシ、

(b) オキシ、

(c) シアノ、

(d) ハロゲン、

(e) トリフルオロメチル

の中から選択された置換基でモノもしくはジ置換される)、

(8) $-\text{NR}_6\text{CO}_2\text{R}_7$ 、

(9) $-\text{NR}_6\text{CONHR}_7$ 、

(10) $-\text{NR}_6\text{S}(\text{O})_j\text{R}_7$ (j は 1 又は 2 である)

(11) $-\text{CONR}_6\text{R}_7$ 、

(12) $-\text{COR}_6$ 、

(13) $-\text{CO}_2\text{R}_6$ 、

(14) $-\text{OR}_6$ 、

(15) $-\text{S}(\text{O})_k\text{R}_6$ (k は 0、1 又は 2 である)、

(16) (1) ベンゾイミダゾリル、

(2) ベンゾフラニル、

(3) ベンゾオキサゾリル、

(4) フラニル、

(5) イミダゾリル、

(6) インドリル、

(7) イソキサゾリル、

(8) イソチアゾリル、

(9) オキサジアゾリル、

(10) オキサゾリル、

(11) ピラジニル、

(12) ピラゾリル、

(13) ピリジル、

(14) ピリミジル、

(15) ピロリル、

(16) キノリル、

- (17) テトラゾリル、
- (18) チアジアゾリル、
- (19) チアゾリル、
- (20) チエニル、及び
- (21) トリアゾリル

からなる群の中から選択され、非置換であるか、又は独立して

- (a) ヒドロキシ、
- (b) オキソ、
- (c) シアノ、
- (d) ハロゲン、
- (e) トリフルオロメチル

の中から選択された置換基でモノ、ジもしくはトリ置換されたヘ

テロアリアル

の中から選択される}、

- (g) $-NR_6R_7$ 、
- (h) $-NR_6COR_7$ 、
- (i) $-NR_6CO_2R_7$ 、
- (j) $-NR_6CONHR_7$ 、
- (k) $-NR_6S(O)_jR_7$ 、
- (l) $-CONR_6R_7$ 、
- (m) $-COR_6$ 、
- (n) $-CO_2R_6$ 、
- (o) $-OR_6$ 、
- (p) $-S(O)_kR_6$ 、
- (q) (1) ベンゾイミダゾリル、
- (2) ベンゾフラニル、
- (3) ベンゾオキサゾリル、
- (4) フラニル、

- (5) イミダゾリル、
- (6) インドリル、
- (7) イソキサゾリル、
- (8) イソチアゾリル、
- (9) オキサジアゾリル、

- (10) オキサゾリル、
- (11) ピラジニル、
- (12) ピラゾリル、
- (13) ピリジル、
- (14) ピリミジル、
- (15) ピロリル、
- (16) キノリル、
- (17) テトラゾリル、
- (18) チアジアゾリル、
- (19) チアゾリル、
- (20) チエニル、
- (21) トリアゾリル

からなる群の中から選択され、非置換であるか、又は独立して

- (1) フェニル、
- (2) ヒドロキシ、
- (3) オキシ、
- (4) シアノ、
- (5) ハロゲン、
- (6) トリフルオロメチル

の中から選択された置換基でモノ、ジもしくはトリ置換されたヘテロ

アリール

の中から選択される]

からなる群の中から選択され、上記定義R₁ (2) (g) の窒素は任意に、C₁₋₄ アルキルもしくはフェニルC₁₋₄アルキルで四級化されるか、又は任意にN-オキシド(N⁺O⁻)として存在し;

Wは、

- (1) 共有結合、
- (2) 非置換であるか、又は
 - (a) オキシ、
 - (b) ヒドロキシ、
 - (c) OR₆、
 - (d) ハロゲン、
 - (e) トリフルオロメチル、
 - (f) フェニル又はモノ、ジもしくはトリ置換フェニル (置換基は独立

して、

- (1) ヒドロキシ、
- (2) シアノ、
- (3) ハロゲン、

- (4) トリフルオロメチル

の中から選択される)

で置換されたC₁₋₃アルキル、

- (3) S(O)_k、
- (4) (C₁₋₃アルキル) - S(O)_k、
- (5) S(O)_k - (C₁₋₂アルキル)、
- (6) S(O)_k - NH、
- (7) S(O)_j - NH (C₁₋₂アルキル)、 (8) S(O)_j - NR₆、
- (9) S(O)_j - NR₆ - (C₁₋₂アルキル)、
- (10) CONH、
- (11) CONH - (C₁₋₂アルキル)、
- (12) CONR₆、

(13) $\text{CONR}_6 - (\text{C}_{1-2}\text{アルキル})$ 、

(14) CO_2 、

(15) $\text{CO}_2 - (\text{C}_{1-2}\text{アルキル})$

からなる群の中から選択され；

Qは NR_2 、O、S、S(O)、又は SO_2 であるが、但しWが共有結合で、Xが C_{1-3} アルキルのときには、Qは NR_2 でなければならない；

R_2 は、

(1) 水素、

(2) 非置換であるか、又は

(a) $-\text{OR}_6$ 、

(b) $=\text{O}$ 、

(c) $-\text{NHCOOR}_6$ 、

(d) $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、

(e) $-\text{CN}$ 、

(f) $-\text{ハロゲン}$ 、

(g) $-\text{CF}_3$ 、

(h) 非置換又は置換フェニル（置換基は、

(1) ヒドロキシ、

(2) シアノ、

(3) ハロゲン、

(4) トリフルオロメチル

からなる群の中から選択される)

でモノ置換もしくはマルチ置換された線状又は分枝状 C_{1-8} アルキル、

(3) $\text{S}(\text{O})\text{R}_8$ [式中、 R_8 は、非置換であるか、又は

(a) ヒドロキシ、

(b) オキソ、

(c) シアノ、

- (d) $-OR_6$ 、
- (e) $-NR_6R_7$ 、
- (f) $-NR_6COR_7$ 、
- (g) $-ハロゲン$ 、
- (h) $-CF_3$ 、
- (i) フェニル又はモノ、ジもしくはトリ置換フェノール（置換基は独立

して、

- (1) ヒドロキシ、
- (2) オキシ、
- (3) シアノ、
- (4) $-NHR_6$ 、
- (5) $-NR_6R_7$ 、
- (6) $-NR_6COR_7$ 、
- (7) $-ハロゲン$ 、
- (8) $-CF_3$ 、及び
- (9) C_{1-3} アルキル

の中から選択される)

でモノ、ジもしくはトリ置換された線状もしくは分枝状 C_{1-6} アルキルである

],

- (4) SO_2R_8 、
- (5) COR_8 、
- (6) CO_2R_8 、
- (7) $CONR_7R_8$

からなる群の中から選択され;

Xは、

- (1) 共有結合、
- (2) 非置換であるか、又は
 - (a) オキシ、

- (b) OR_6 、
- (c) ハロゲン、
- (d) トリフルオロメチル、
- (e) フェニル又はモノ、ジもしくはトリ置換フェニル（置換基は独立

して、

- (1) OR_6 、
 - (2) ハロゲン、及び
 - (3) トリフルオロメチル
- の中から選択される)、

で置換された C_{1-3} アルキル、

- (3) $S(O)_k$ 、
- (4) $(C_{1-3} \text{アルキル}) S(O)_k$ 、
- (5) $S(O)_k (C_{1-2} \text{アルキル})$ 、
- (6) $NHS(O)_j$ 、
- (7) $NH(C_{1-2} \text{アルキル}) S(O)_j$ 、
- (8) $S(O)_j NR_6$ 、
- (9) $S(O)_j - NR_6 - (C_{1-2} \text{アルキル})$ 、
- (10) $NHCO$ 、
- (11) $NHCO - (C_{1-2} \text{アルキル})$ 、
- (12) NR_6CO 、
- (13) $NR_6 - (C_{1-2} \text{アルキル}) CO$ 、
- (14) $O(CO)$ 及び
- (15) $(C_{1-2} \text{アルキル}) O(CO)$

からなる群の中から選択され；

一体と考えられる $Y-Z$ は下記環の2個の隣接原子であり、



該環は、フェニル、ナフチル又はヘテロアリール基であり、

ヘテロアリールは、

- (1) ベンゾイミダゾリル、
- (2) ベンゾフラニル、
- (3) ベンゾオキサゾリル、
- (4) フラニル、
- (5) イミダゾリル、
- (6) インドリル、
- (7) イソキサゾリル、
- (8) イソチアゾリル、
- (9) オキサジアゾリル、
- (10) オキサゾリル、
- (11) ピラジニル、
- (12) ピラゾリル、
- (13) ピリジル、
- (14) ピリミジル、
- (15) ピロリル、
- (16) キノリル、
- (17) テトラゾリル、
- (18) チアジアゾリル、
- (19) チアゾリル、

(20) チエニル、

(21) トリアゾリル

からなる群の中から選択され、アリール又はヘテロアリール基は非置換であるか、又は

(a) 水素、

(b) 分枝状又は非分枝状であり、非置換であるか又は水素及びヒドロキシの中から選択された置換基でモノもしくはジ置換されたC₁₋₆アルキル、

(c) オキソ、

(d) OR_6 (R_6 は先に定義した通りである)、

(e) ハロゲン、

(f) トリフルオロメチル、

(g) ニトロ、

(h) シアノ、

(i) NHR_6 、

(j) NR_6R_7 、

(k) $NHCOR_6$ 、

(l) NR_6COR_7 、

(m) $NHCO_2R_6$ 、

(n) $NR_6CO_2R_7$ 、

(o) $NHS(O)_jR_6$ 、

(p) $NR_6S(O)_jR_7$ 、

(q) $CONR_6R_7$ 、

(r) COR_6 、

(s) CO_2R_6 、

(t) $S(O)_jR_6$ 、

(u) (a) ベンゾイミダゾリル、

(b) ベンゾフラニル、

(c) ベンゾオキサゾリル、

(d) フラニル、

(e) イミダゾリル、

(f) インドリル、

(g) イソキサゾリル、

(h) イソチアゾリル、

(i) オキサジアゾリル、

(j) オキサゾリル、

(k) ピラジニル、

(l) ピラゾリル、

(m) ピリジル、

(n) ピリミジル、

(o) ピロリル、

(p) キノリル、

(q) テトラゾリル、

(r) チアジアゾリル、

(s) チアゾリル、

(t) チエニル、

(u) トリアゾリル

からなる群の中から選択されるヘテロアリアル
の中から選択された置換基でモノ、ジもしくはトリ置換され、
ヘテロアリアルは非置換であるか、又は

(1) 水素、

(2) 分枝状又は非分枝状であり、非置換であるか又は水素及びヒドロキシの
中から選択された置換基でモノもしくはジ置換されたC₁₋₆アルキル、

(3) オキソ、

(4) OR₆、

(5) トリフルオロメチル、

(6) ニトロ、

(7) シアノ、

(8) NHR₆、

(9) NR₆R₇、

(10) NHCOR₆、

(11) NR₆COR₇、

(12) NHCO₂R₆、

(13) NR₆CO₂R₇、

- (14) $\text{NHS}(\text{O})_1\text{R}_6$ 、
- (15) $\text{NR}_6\text{S}(\text{O})_1\text{R}_7$ 、
- (16) CONR_6R_7 、
- (17) COR_6 、
- (18) CO_2R_6 、
- (19) $\text{S}(\text{O})_1\text{R}_6$ 、及び
- (20) フェニル

の中から選択された置換基でモノもしくはジ置換される。

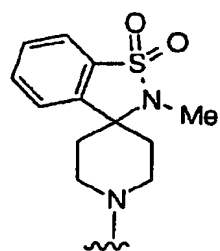
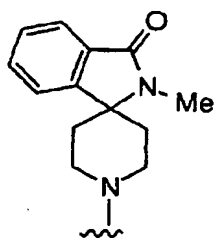
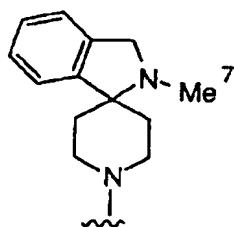
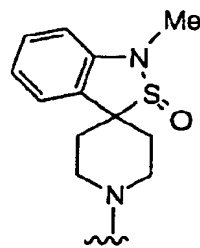
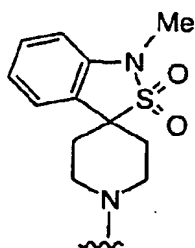
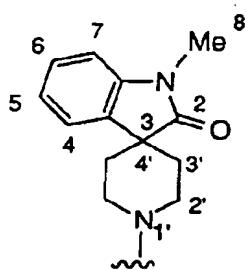
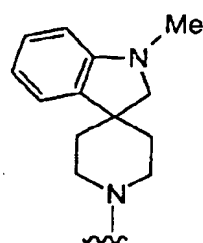
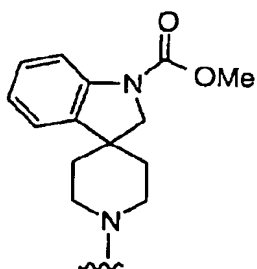
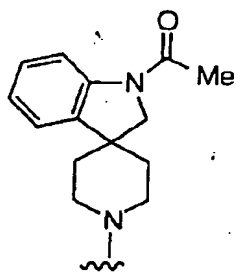
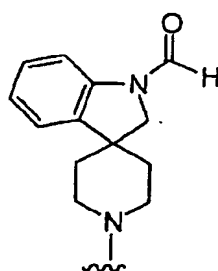
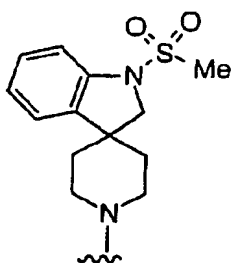
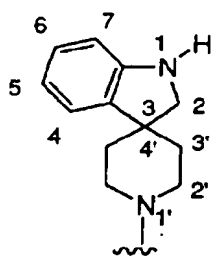
本発明の一種は、波線結合により（先に詳述した） R_1 に結合し、1～8の番号で示す位置が任意に、

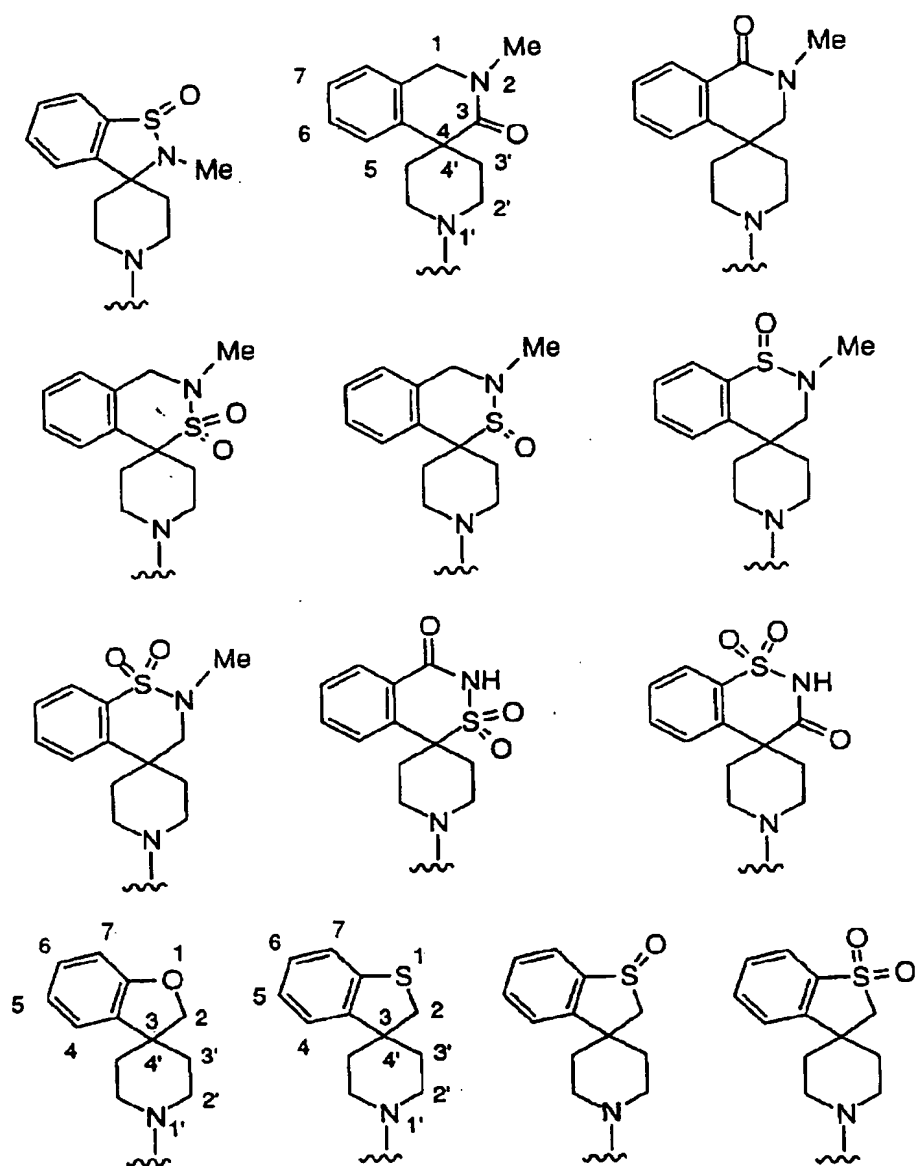
- (a) ヒドロキシ、
- (b) オキシ、
- (c) シアノ、
- (d) $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、

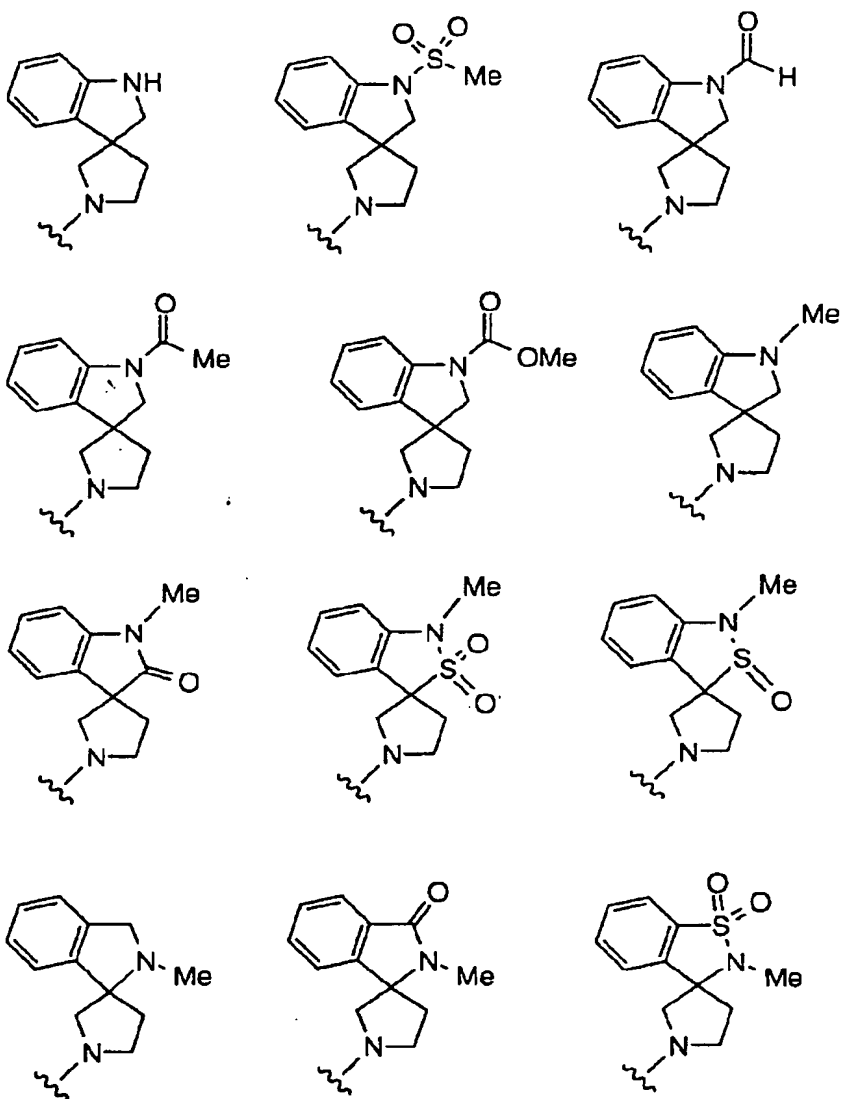
- (e) $-\text{NHCOR}_6\text{R}_7$ 、
- (f) $-\text{ハロゲン}$ 、
- (g) $-\text{CF}_3$ 、

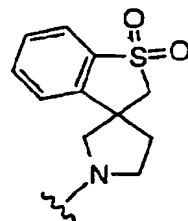
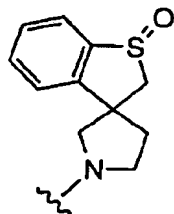
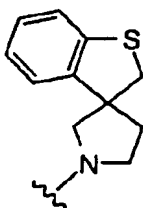
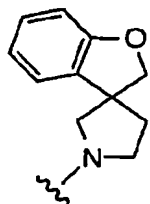
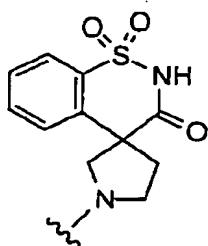
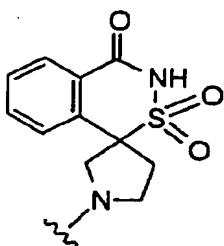
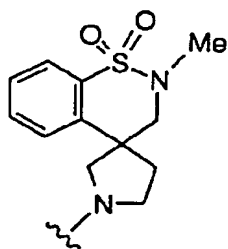
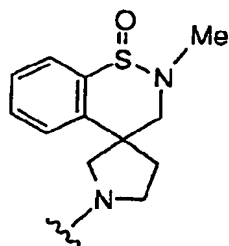
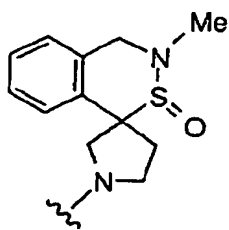
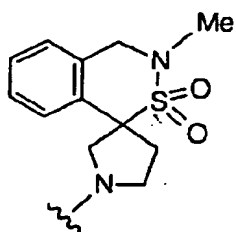
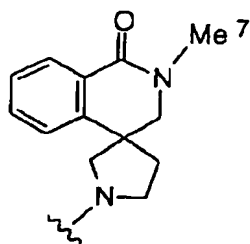
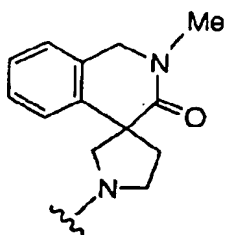
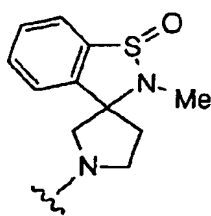
(h) $-\text{フェニル}$ 又は独立して(a)～(g)及び C_{1-3} アルキルの中から選択された置換基でモノ、ジもしくはトリ置換されたフェニルで置換された下記構造からなる。

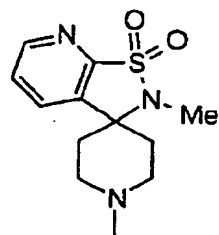
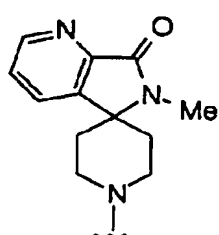
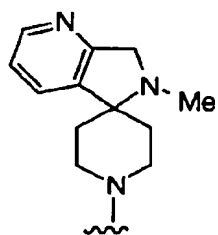
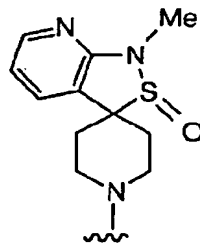
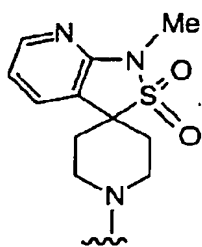
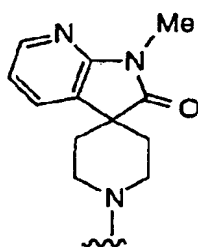
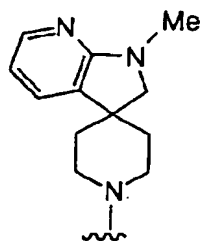
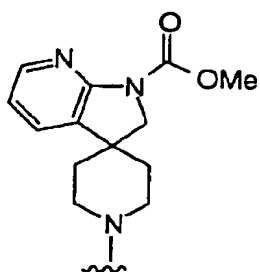
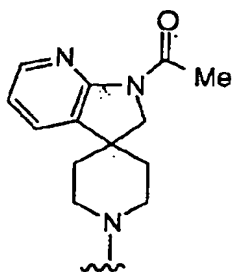
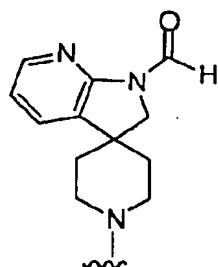
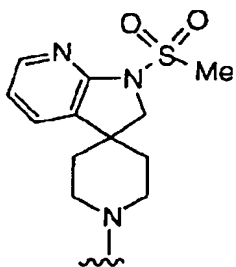
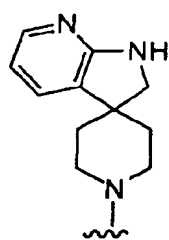
構造を以下に示す。

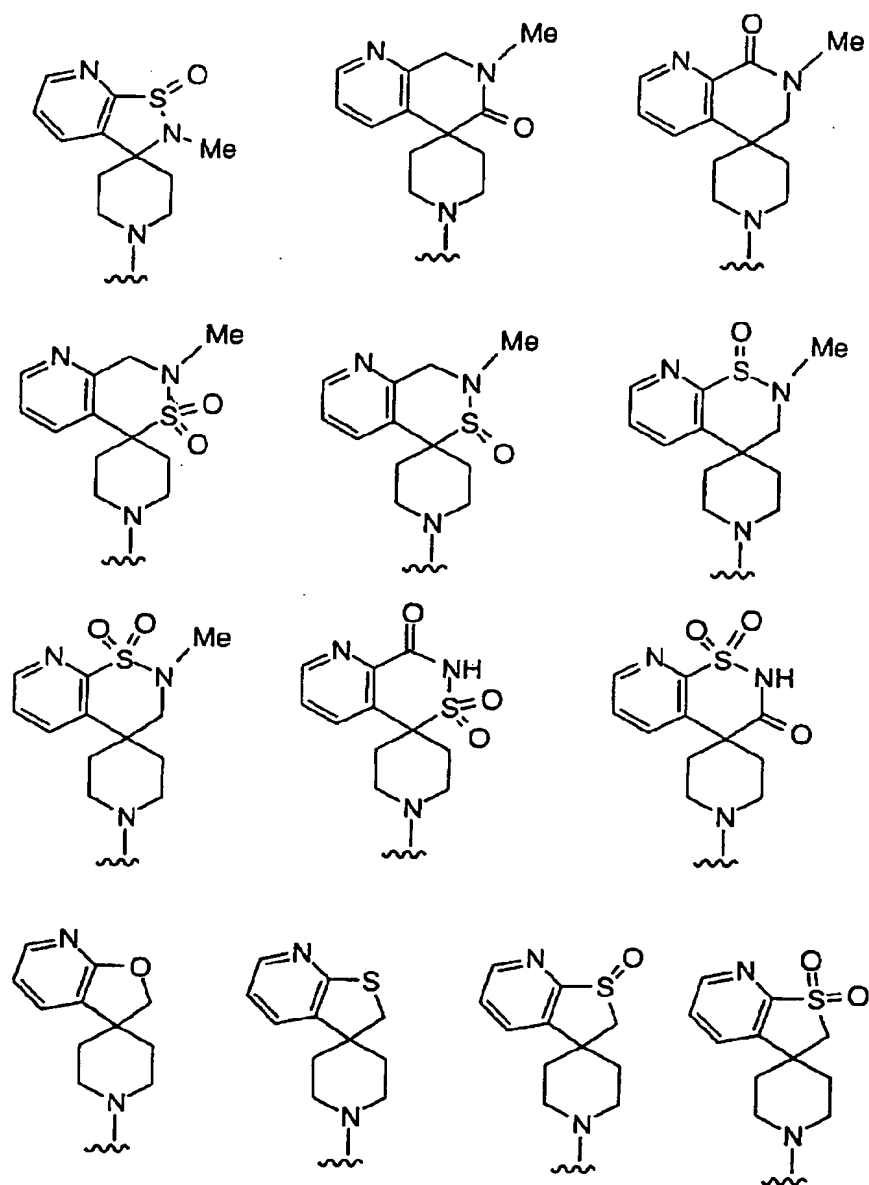


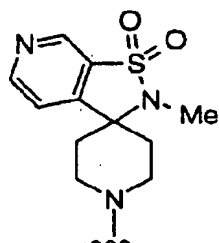
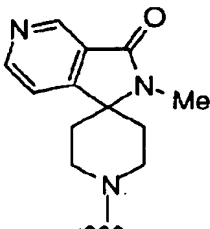
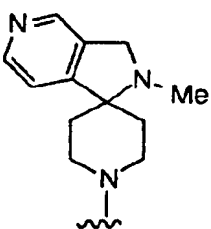
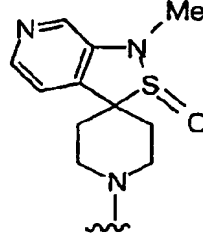
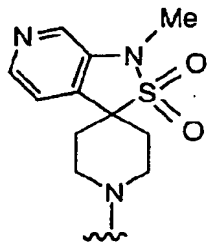
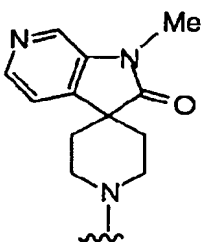
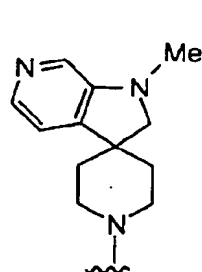
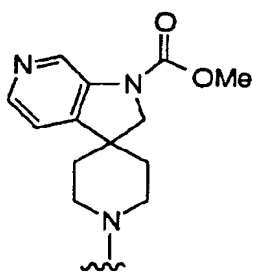
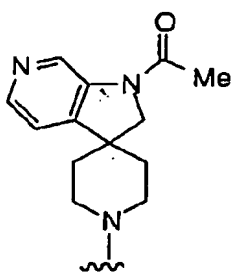
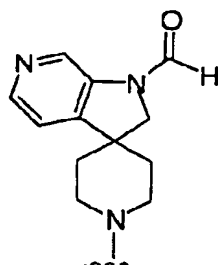
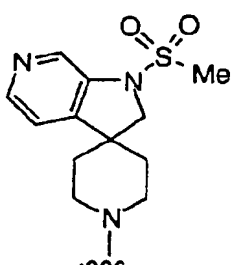
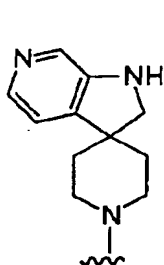


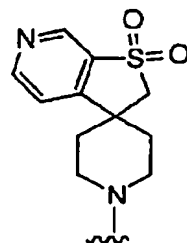
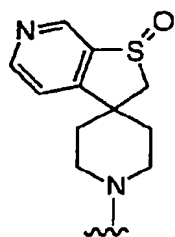
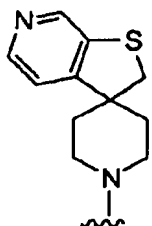
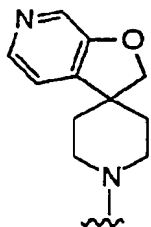
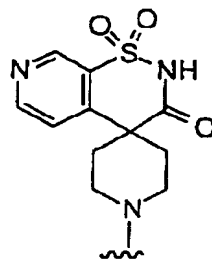
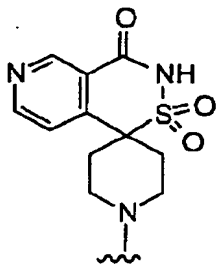
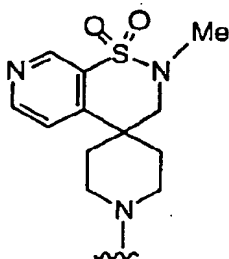
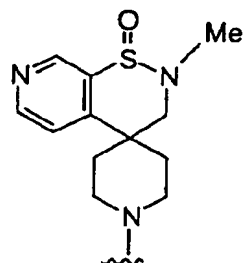
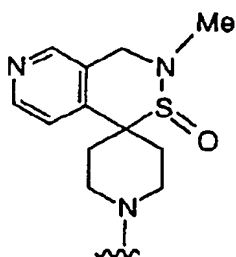
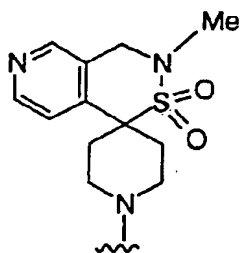
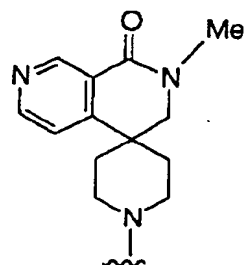
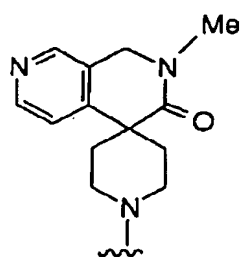


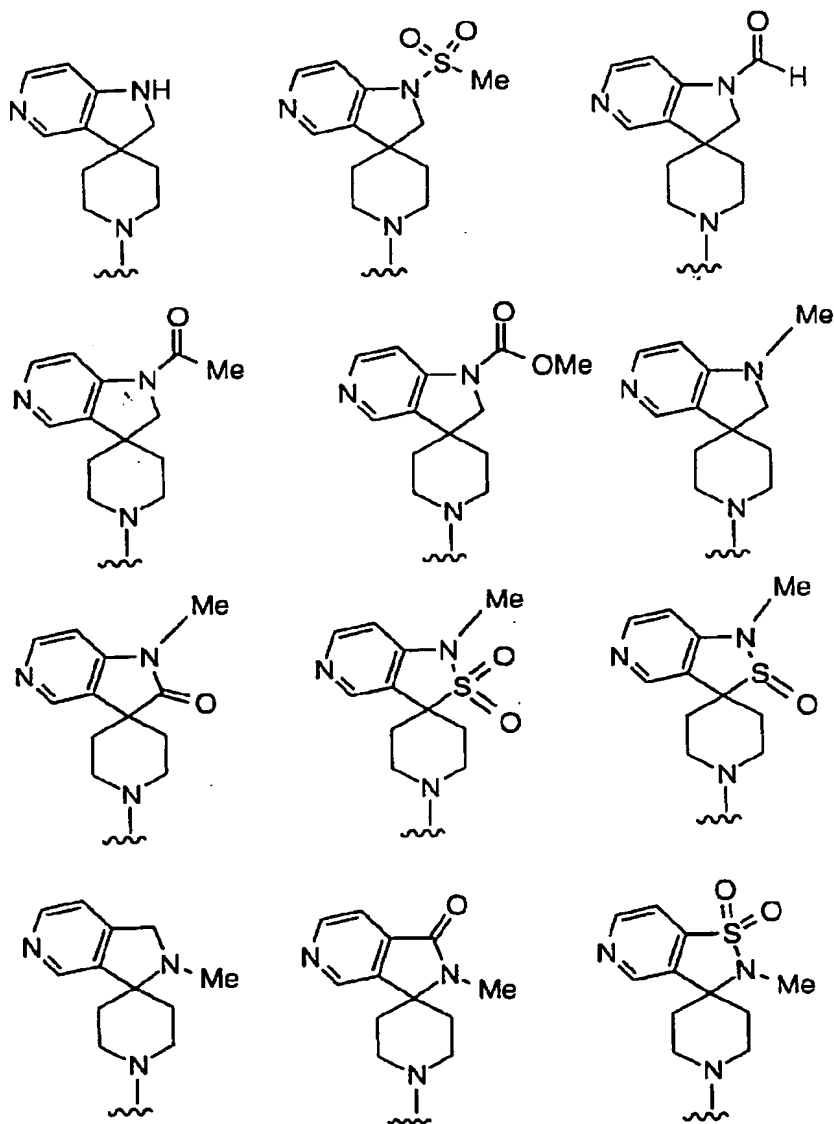


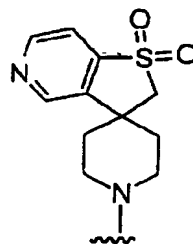
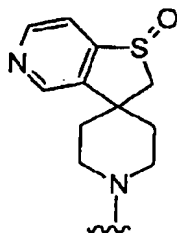
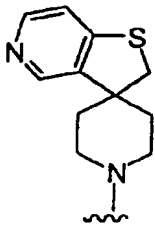
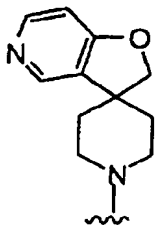
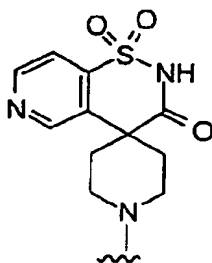
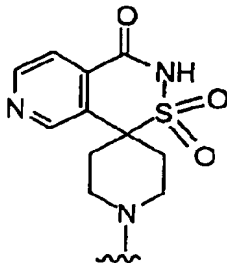
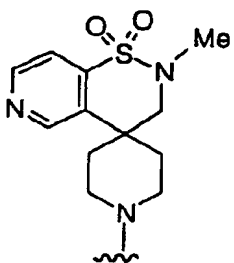
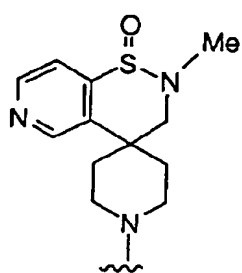
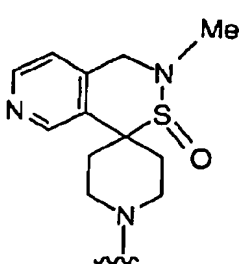
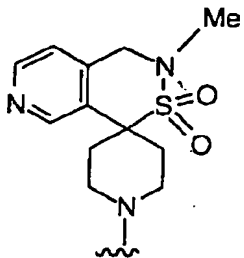
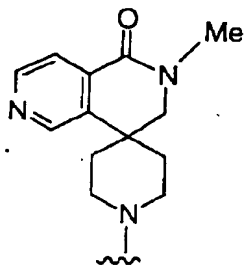
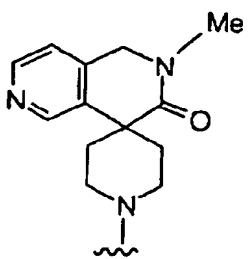
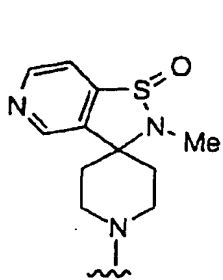


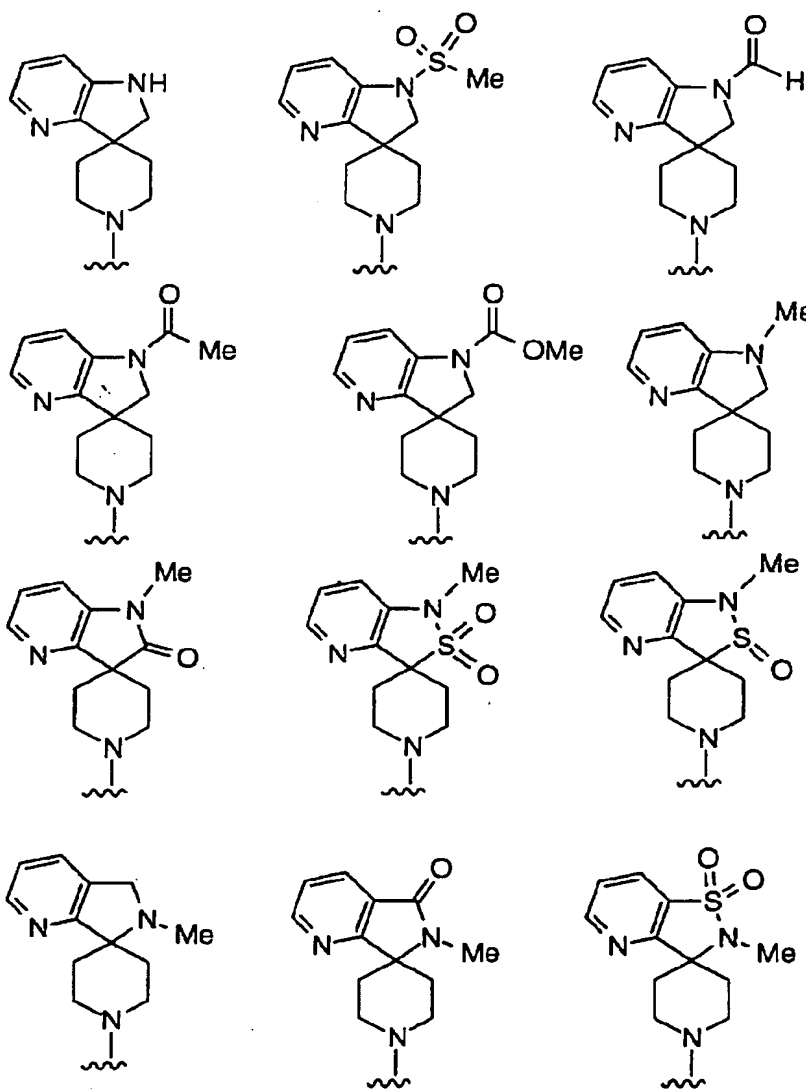


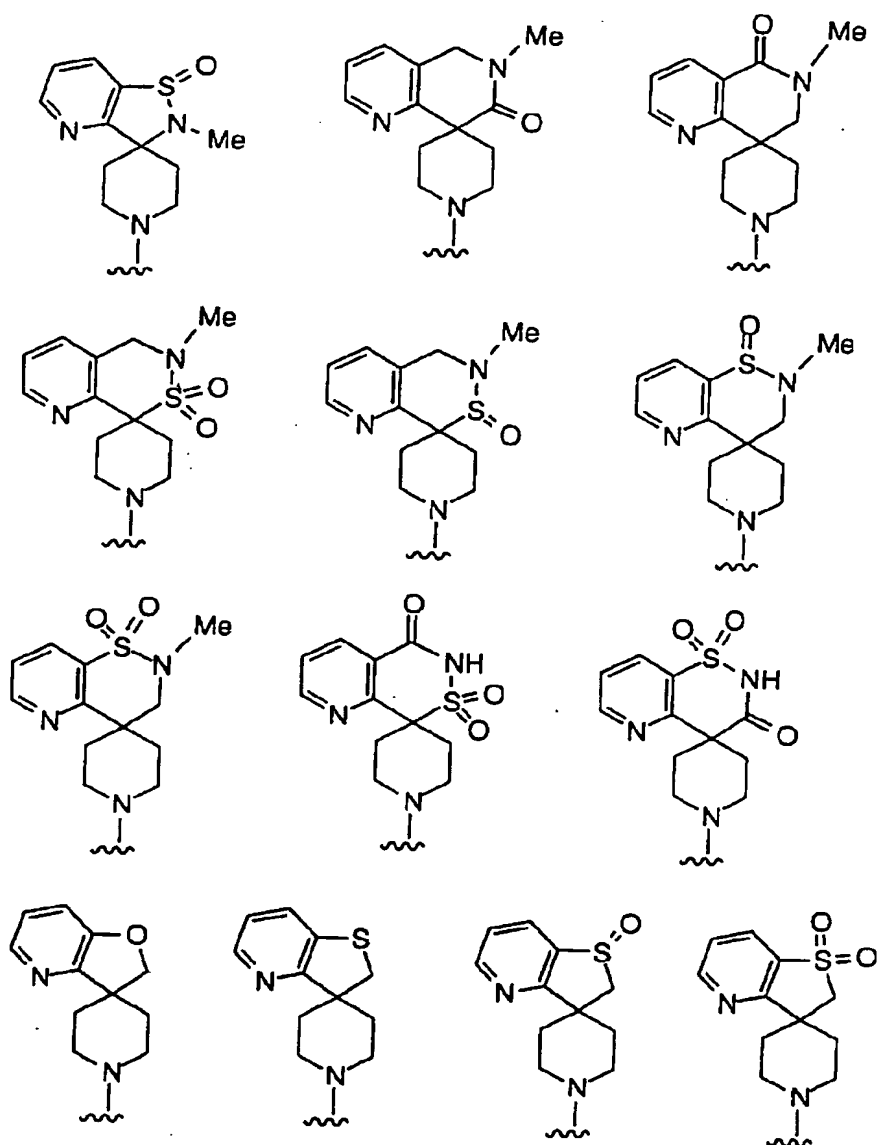


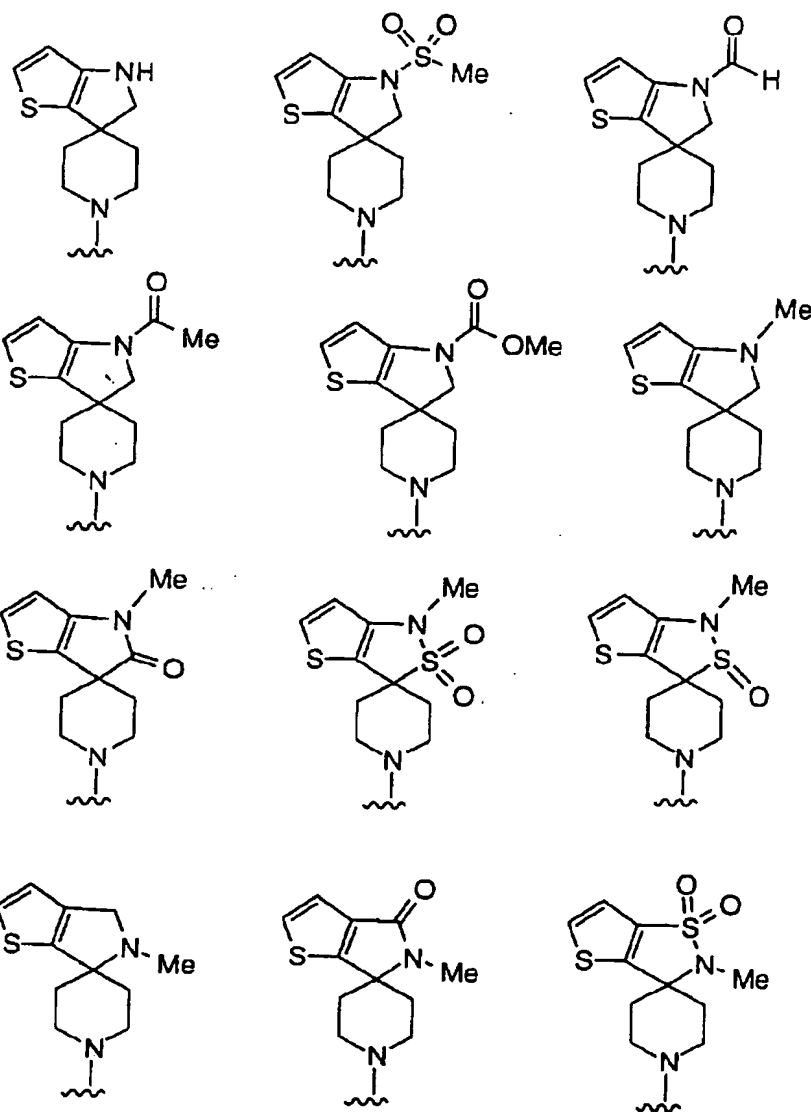


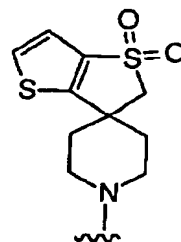
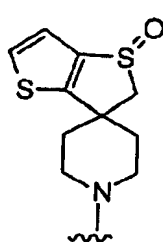
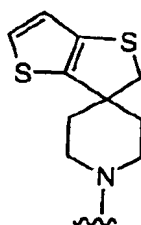
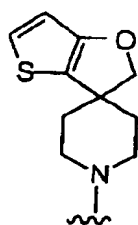
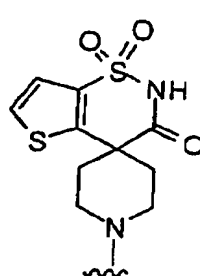
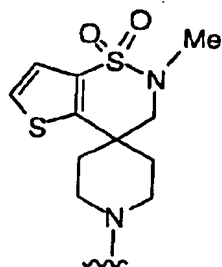
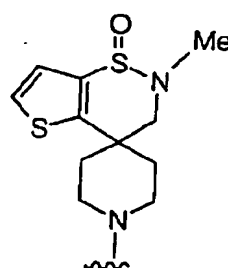
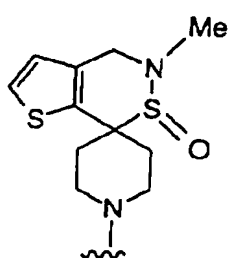
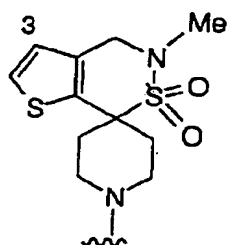
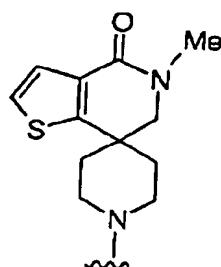
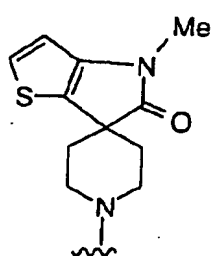


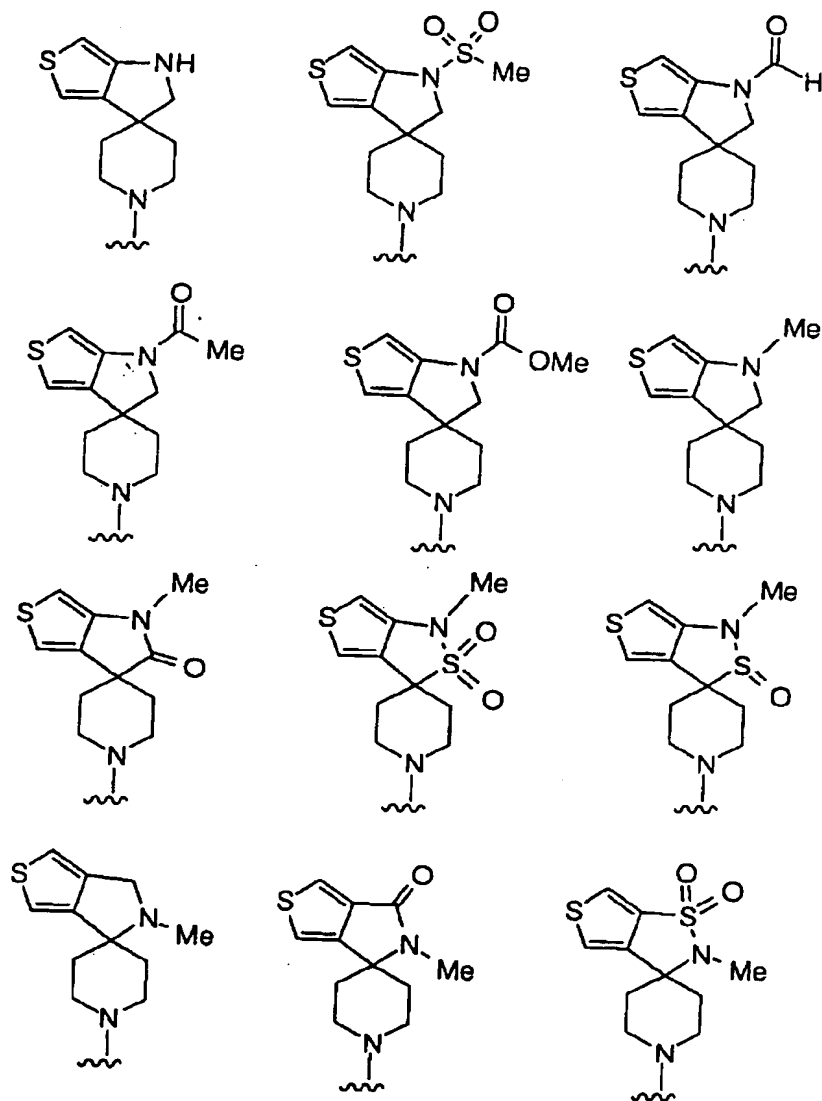


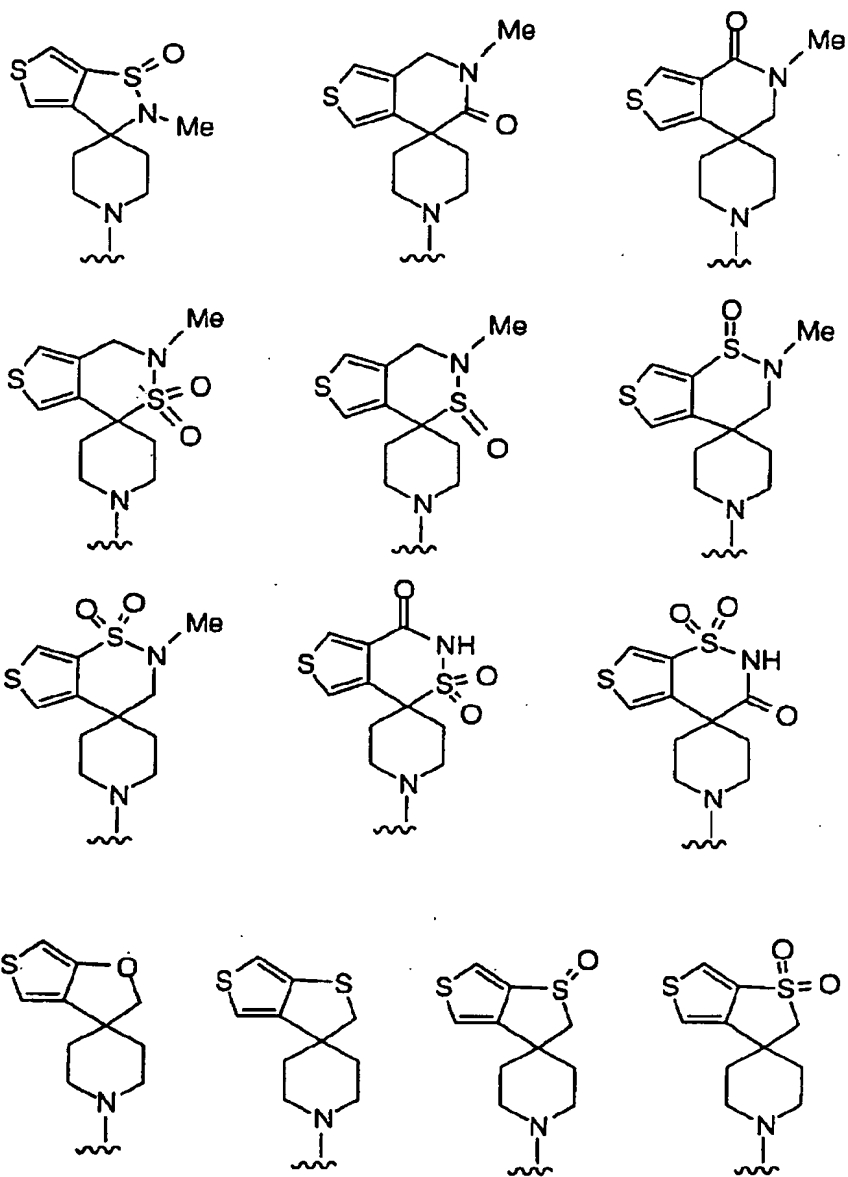


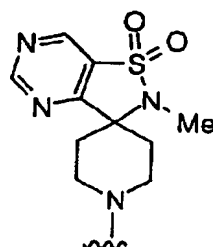
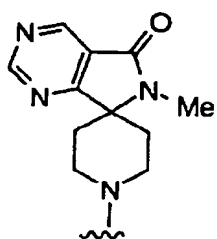
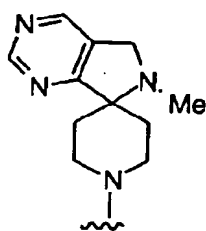
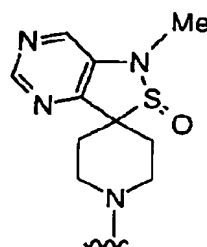
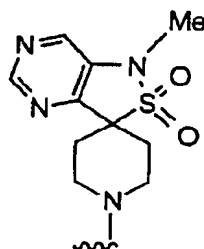
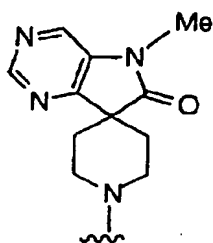
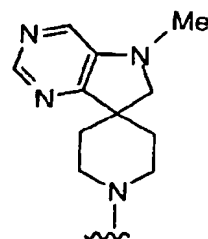
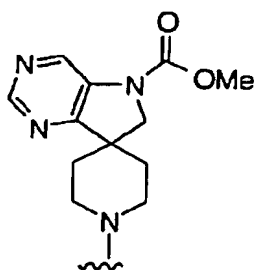
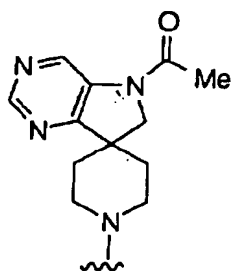
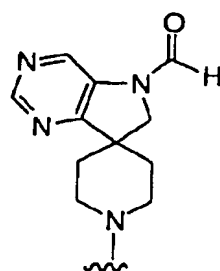
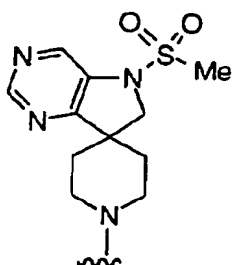
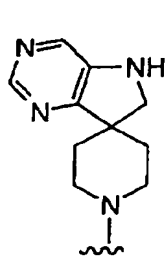


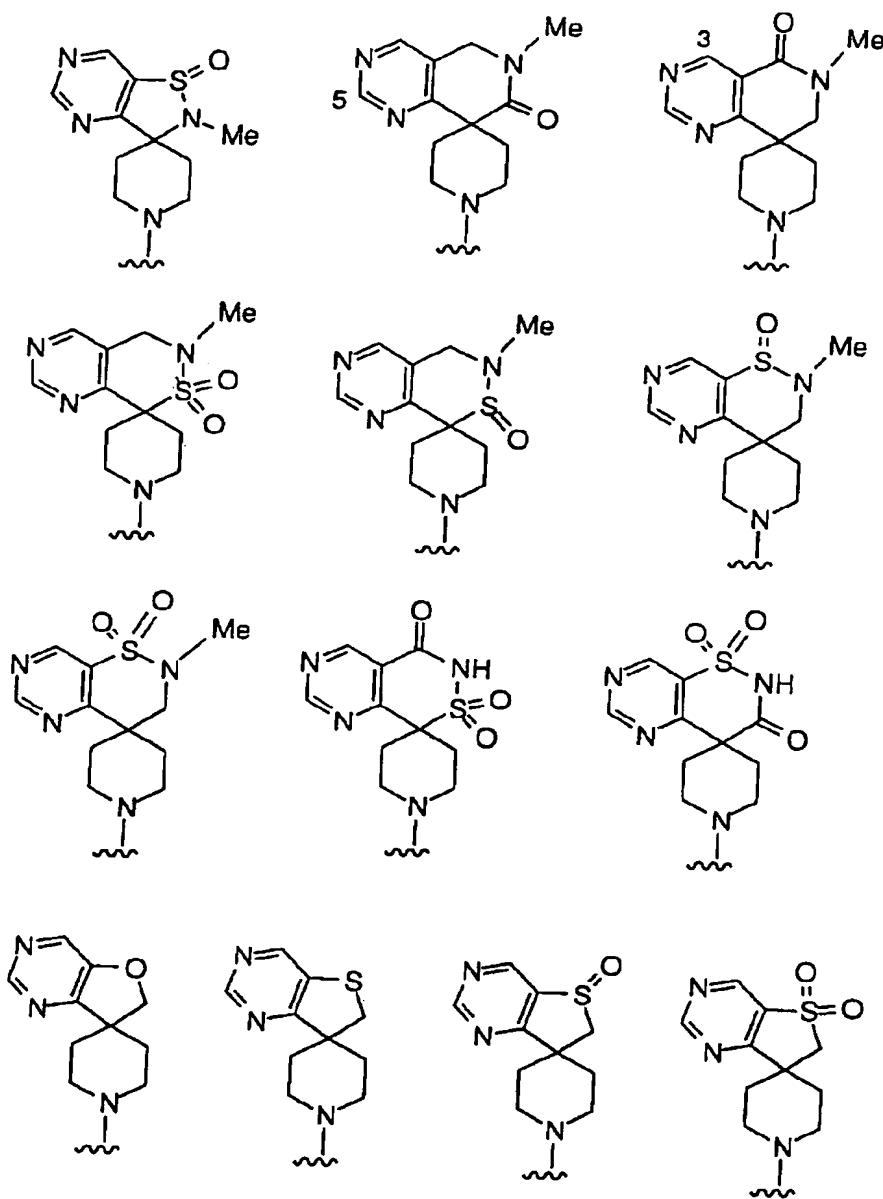




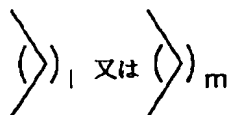








実施例及び図式から明白なように、式 I の記号：



はそれぞれ $(CH_2)_1$ 又は $(CH_2)_m$ で表すことができる。当業者には自明の通り、本明細書で使用するハロは、クロロ、フルオロ、ブロモ及びヨードを含むものとする。

(a) 1' - (3 - (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (t-ブトキシカルボニル (メチルアミノ)) プチル) - 1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4' - ピペリジン) ;

(b) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) プチル) - 1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4' - ピペリジン) ;

(c) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(ベンゾイル) (メチルアミノ)) プチル) - 1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4' - ピペリジン) ;

(d) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(3, 5-ビストリフルオロメチル

ベンゾイル) (メチルアミノ)) プチル) - 1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4' - ピペリジン) ;

(e) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(3-メチルベンゾイル) (メチルアミノ)) プチル) - 1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4' - ピペリジン) ;

(f) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(3-クロロベンゾイル) (メチルアミノ)) プチル) - 1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4' - ピペリジン) ;

(g) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(3-トリフルオロメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) プチル) - 1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4' - ピペリジン) ;

(h) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-(3, 5-ジクロロベンゾイル) (メチルアミノ)) プチル) - 1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4' - ピペリジン) ;

(i) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェ

ニル)) - 4 - (N-(3-トリフルオロメチルフェニルアセチル) (メチルア

ミノ)) ブチル) - 1 - メタンスルホニル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(j) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3 - イソプロピルオキシフェニルアセチル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メタンスルホニル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(k) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (ベンゼンスルホニル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メタンスルホニル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(l) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(m) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(n) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェ

ニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - プロピオニル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(o) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - ホルミル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(p) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - t - ブチルカルボニル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(q) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミイ)) ブチル) - 1 - メチルアミノカルボニル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) ;

(r) 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - エトキシカ

ルボニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(s) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェ

ニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-エタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(t) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-i-プロパンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(u) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1'-メチル-1-メタンスルホニルースピロ-インドリン-3, 4'-ピペリジニウムヨード ;

(v) 1' - (3 - (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (N - (R 又は S) - (3-メチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ペンチル) - 1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(w) 1' - (3 - (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (N - (R 又は S) - (3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル) (メチルアミノ)) ペンチル) - 1-メタンネルホニルースピロ (インドリン-3, 4'

-ピペリジン) ;

(x) 1' - (3 - (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (N - (R 又は S) - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ペンチル) - 1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(y) 1' - (3 - (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (N - (R 又は S) - (3, 5-ジクロロベンゾイル) (メチルアミノ)) ペンチル) - 1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(aa) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジフルオロベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(a b) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3-フルオロ-5-トリフルオロメチル)ベンゾイル) (メチルアミノ))
ブチル) - 1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)
);

(a c) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (1-ナフトイル) (メチルアミノ)

) ブチル) - 1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)
);

(a d) 1' - (2 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 1 - (N - (2-クロロフェニルスルホニル) (メチルアミノ)) - 4-ブチル) - 1-
メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン);

(a e) 1' - (2 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 1 - (N - (3-クロロフェニルスルホニル) (メチルアミノ)) - 4-ブチル) - 1-
メチルスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン);

(a f) 1' - (2 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 1 - (N - (4-クロロフェニルスルホニル) (メチルアミノ)) - 4-ブチル) - 1-
メチルスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン);

(a g) 1' - (2 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 1 - (N - (3, 5-ジクロロフェニルスルホニル) (メチルアミノ)) - 4-ブチル)
- 1-メチルスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン);

(a h) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェ

ニル)) - 4 - (N - (3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)
(メチルアミノ)) ブチル) - 1-アセチルースピロ (インドリン-3, 4'-
-ピペリジン);

(a i) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-アセチル
-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン);

(a j) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3-ブロモ-5-メチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-メチルスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(a k) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - (2-アミノアセチル) - スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) ;

(a l) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-メチルースピロ (インドール-2-オン-3, 4'-ピペリジン) ;

(a m) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジクロロベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-メチルースピロ (イソインドール-1-オン-3, 4'-ピペリジン) ;

(a n) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (2-オキソテトラヒドロキノリン-4, 4'-ピペリジン) ; 及び

(a o) 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジクロロベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-メチルースピロ (2-オキソテトラヒドロキノリン-4, 4'-ピペリジン) からなる群を含む例の化合物が本発明の具体例である。

代替の実施態様では、前記化合物を、1983年12月6日付けでDracoに発行された米国特許第4,419,364号のバンブテロール、1979年2月6日付けでSterlingに発行された米国特許第4,138,581号のメシル酸ビトルテロール、1973年10月2日付けでSmithKlineに発行された米国特許第3,763,232号のカルブテロール、1970年10月27

日付けでBoehringer Ingelheimに発行された米国特許第3,536,712号のクレンブテロール、1987年2月24日付けでFiso

nsに発行された米国特許第4, 645, 768号のドーベキサミン、1976年11月30日付けでYamanouchiに発行された米国特許第3, 994, 974号のホルモテロール、1978年10月10日付けでBoehringer Ingelheimに発行された米国特許第4, 119, 710号のマブテロール、1972年10月24日付けでPfizerに発行された米国特許第3, 700, 681号の塩酸ピルブテロール、1977年5月31日付けでOtsukaに発行された米国特許第4, 026, 897号の塩酸プロカテロール、1968年11月12日付けでNorth American Philipsに発行された米国特許第3, 410, 944号の塩酸リトドリン、1981年6月30日付けでZambonに発行された米国特許第4, 276, 299号及び1985年5月28日付けでZambonに発行された米国特許第4, 520, 200号のプロサテロール、1983年10月4日付けでAmerican Cyanamidに発行された米国特許

第4, 407, 819号のシマテロール、1980年10月14日付けでTanabeに発行された米国特許第4, 228, 183号のドカルパミン、並びに1991年2月21日付けでGlaxoに発行された米国特許第4, 992, 474号及び1992年2月25日付けでGlaxoに発行された米国特許第5, 091, 422号のサルメテロールのような β 2-アゴニストと一緒に投与してもよい。

式Iの化合物は、NK1及びNK2レセプター、又はNK1、NK2及びNK3レセプターの共働拮抗作用によって有利に治療される疾病又は症状の治療に特に有用である。これらの疾病には、糖尿病性又は末梢性神経障害及び化学療法により誘発された神経障害のような神経障害；喘息；変形性関節症；リウマチ性関節炎；並びに偏頭痛が含まれる。

第2の代替の実施態様では、式Iの化合物は、以下の明細書に記載のような他のNK1又はNK2アンタゴニストと一緒に投与してもよい：

1978年6月8日出願、1979年12月12日公開のDO特許出願第139125号；1981年12月22日出願、1983年6月29日公開のヨーロッ

パ特許出願第

82568号；1990年12月13日出願、1992年6月17日公開のヨーロッパ特許出願第490379号；1988年8月5日出願、1990年2月7日公開のヨーロッパ特許出願第353732号；1984年1月13日出願、1985年11月13日公開のヨーロッパ特許出願第161007号；1989年2月28日出願、1990年9月5日公開のヨーロッパ特許出願第385-43号；1981年10月9日出願、1983年4月14日公開のWO出願第8301251号；1981年10月9日出願、1983年1月31日公開のベルギー特許出願第894602号；1982年2月19日出願、1983年9月1日公開のドイツ特許出願第3205991号；1988年2月2日出願、1989年8月9日公開のヨーロッパ特許出願第327009号；1988年4月5日出願、1989年10月11日公開のヨーロッパ特許出願第336230号；1989年4月28日出願、1990年10月31日公開の特許出願第394989号；1989年12月22日出願、1991年6月27日公開のオーストラリア特許出願第9068010号；1990年10月24日出願、1992年4月29日公開のヨーロッパ特許出願第482

539号；1990年12月10日出願、1991年8月28日公開のヨーロッパ特許出願第443132号；1990年12月21日出願、1992年8月12日公開のヨーロッパ特許出願第498069号；1991年6月19日出願、1992年12月23日公開のWO出願第9222569号；1991年10月24日出願、1992年10月21日公開のJO出願第4297492号；1988年12月2日出願、1991年3月5日公開の米国特許出願第4997853号；1986年12月24日出願、1988年6月29日公開のヨーロッパ特許出願第272929号；1988年7月25日出願、1990年3月28日公開のヨーロッパ特許出願第360390号；1971年11月22日出願、1975年1月21日公開の米国特許出願第3862114号；1985年9月30日出願、1987年4月22日公開のヨーロッパ特許出願第219258号；1

985年9月30日出願、1988年5月3日公開の米国特許出願第4742156号；1989年5月29日出願、1990年12月5日公開のヨーロッパ特許出願第401177号；1990年8月3日出願、1992年2月20日公開のWO出願第9202546号；1

984年9月26日出願、1986年4月2日公開のヨーロッパ特許出願第176436号；1984年9月26日出願、1987年7月14日公開の米国特許出願第4680283号；1991年5月22日出願、1992年11月26日公開のWO出願第9220661号；1991年6月24日出願、1992年12月30日公開のヨーロッパ特許出願第520555号；1988年6月20日出願、1989年12月27日公開のヨーロッパ特許出願第347802号；1989年8月10日出願、1991年2月13日公開のヨーロッパ特許出願第412542号；1988年11月23日出願、1990年5月31日公開のWO出願第9005729号；1988年11月23日出願、1990年5月31日公開のWO出願第9005525号、1990年1月4日出願、1991年7月10日公開のヨーロッパ特許出願第436334号；1990年5月31日出願、1991年12月12日公開のWO出願第9118878号；1990年6月1日出願、1991年12月12日公開のWO出願第9118899号；1990年7月23日出願、1992年2月6日公開のWO出願第9201688号；1990年9月28日出願、1992年4

月16日公開のWO出願第9206079号；1991年1月3日出願、1992年7月23日公開のWO出願第9212152号；1991年1月10日出願、1992年7月23日公開のWO出願第9212151号；1991年3月1日出願、1992年4月29日公開のWO出願第9215585号；1991年5月22日出願、1992年11月26日公開のWO出願第022-676号；1991年5月31日出願、1992年12月10日公開のWO出願第9221677号；1991年6月20日出願、1993年6月7日公開のWO出願第9300331号；1991年6月21日出願、1993年1月7日公開のWO出

願第9300330号；1991年7月11日出願、1991年7月11日公開のWO出願第9109844号；1989年11月23日出願、1991年5月29日公開のヨーロッパ特許出願第429366号；1989年11月23日出願、1991年6月5日公開のヨーロッパ特許出願第430771号；1991年5月17日出願、1992年11月19日公開のヨーロッパ特許出願第514274号；1991年5月17日出願、1992年11月19日公開のヨーロッパ特許出願第514276号；19

91年5月17日出願、1992年11月19日公開のヨーロッパ特許出願第514275号；1991年5月17日出願、1992年11月19日公開のヨーロッパ特許出願第514273号；1989年11月6日出願、1991年5月22日公開のヨーロッパ特許出願第428434号；1990年5月9日出願、1992年3月11日公開のヨーロッパ特許出願第474561号；1991年5月3日出願、1992年11月11日公開のヨーロッパ特許出願第512901号；1991年5月3日出願、1992年11月11日公開のヨーロッパ特許出願第512902号；1991年5月3日出願、1992年11月25日公開のヨーロッパ特許出願第515240号；1983年5月17日出願、1984年9月18日公開の米国特許出願第4472305号；1987年1月20日出願、1989年6月13日公開の米国特許出願第4839465号；1982年7月28日出願、1984年3月7日公開のヨーロッパ特許出願第101929号；1989年8月16日出願、1991年3月7日公開のWO出願第9102745号；1972年7月3日出願、1975年10月14日公開の米国特許出願第3912711号；1976年

6月11日出願、1977年11月22日公開の米国特許出願第4059693号；1983年4月13日出願、1984年11月6日公開の米国特許出願第4481139号；1988年10月24日出願、1989年12月19日公開の米国特許出願第7358073号；1988年10月24日出願、1989年3月7日公開の米国特許出願第7261627号。これらの特許は参考として本明

細書に組み入れる。

式 I の化合物は、タキニンレセプター（特に NK 1、NK 2 及び NK 3）の過度刺激を特徴とする（本明細書で詳述した）多様な臨床症状の予防や治療に有用である。

これらの症状には、中枢神経系疾患（例えば不安、鬱病、精神病及び精神分裂病）；神経変性疾患（例えばエイズ関連痴呆、アルツハイマー型老人性痴呆、アルツハイマー病及びダウン症候群）；脱髄疾患〔例えば多発性硬化症や筋委縮性側索硬化症、及び他の神経病理学的疾患（例えば糖尿病性又は末梢性神経障害、エイズ関連神経障害、化学療法により誘発される神経障害及び神経痛）〕；呼吸性疾患（例えば慢性閉塞気道疾患、気管支肺炎、気管支けいれん及び喘息）；炎症性疾患（例えば炎症性腸病、乾せん、結

合組織炎、変形性関節症及びリウマチ性関節炎）；アレルギー（例えば湿疹及び鼻炎）；過敏性疾患（例えばウルシかぶれ）；眼病（例えば結膜炎、春季カタル等）；皮膚病（例えば接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、ジンマシン及び他の湿疹様皮膚炎）；嗜癖疾患（例えばアルコール中毒）；ストレス関連体性疾患；反射性交感神経性異栄養症（例えば肩手症候群）；気分変調障害；有害な免疫反応（例えば移植組織の拒絶反応及び全身性紅斑性狼瘡のような免疫強化又は抑制に関連する疾患）；胃腸（GI）疾患やGI管疾患（例えば潰瘍性大腸炎、クローン病及び失禁のような内蔵のニューロン調節に関連する疾患）；膀胱機能疾患；フィブローシング（fibrosing）及びコラーゲン疾患（例えば強皮症及び好酸性肝てつ症）；血管拡張によって引き起こされる血流障害や血管痙攣疾患（例えばアンギナ、偏頭痛及びレノー病）；前述の症状、特に偏頭痛の痛み伝達に起因するか又はこれに関連する痛み又は侵害受容（nociception）が含まれる。従って、これらの化合物は、タキニンレセプター、特にNK 1、NK 2 及びNK 3の過度刺激に関連する生理学的障害の治療での使用に容易に適応される。

本発明の化合物は、痛み又は侵害受容及び／又は炎症、並びにこれらに関連する障害（例えば糖尿病性又は末梢性神経障害及び化学療法により誘発される神経

障害のような神経障害、喘息、変形性関節症、リウマチ性関節炎及び偏頭痛)の治療に特に有用である。

これらのいずれかの疾患の治療では、式Iの化合物を、慣用的な無毒の医薬的に許容可能なキャリアー、アジュバント及びベヒクルを含む製剤として経口、局所、非経口、I C V、経吸入スプレー又は直腸内投与することができる。本明細書で使用する非経口という用語は、皮下注射、静脈内、筋肉内、槽内の注射又は注入の技術を含む。本発明の化合物は、マウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒツジ、イヌ、ネコ等のような温血動物の治療以外に、ヒトの治療に有効である。

活性成分を含む医薬組成物は、例えば錠剤、トローチ剤、薬用錠剤、水性又は油性懸濁液、分散性粉剤又は顆粒剤、乳濁液、硬質又は軟質カプセル剤、シロップ剤又はエリキシル剤のような経口使用に適した形態であり得る。経口用組成物は、医薬組成物の製造技術で公知の任意の方法に従って製造され得る。このような組成物は、医薬的に優れ、味

の良い製剤を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤及び保存剤からなる群の中から選択される1種以上の添加剤を含み得る。錠剤は、活性成分を、錠剤の製造に適した医薬的に許容可能な無毒賦形剤と混合して含んでいる。これらの賦形剤は例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムのような不活性希釈剤；顆粒化及び崩壊剤（例えばトウモロコシデンプン又はアルギン酸）；結合剤（例えばデンプン、ゼラチン又はアカシア）及び滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルク）であり得る。錠剤はコーティングしなくてもよいし、公知の技術でコーティングして胃腸管での崩壊や吸収を遅らせ、より長期間の持効作用を提供してもよい。例えば、グリセリルモノステアレート又はグリセリルジステアレートのような遅効性物質を使用してもよい。錠剤を、米国特許第4, 256, 108号、第4, 166, 452号及び第4, 265, 874号に記載の技術でコーティングして、調節放出式浸透性治療錠剤を製造してもよい。

経口用処方物を、活性成分を不活性固体希釈剤（例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリン）と混合

した硬質ゼラチンカプセル剤、又は活性成分を水又は油性媒質（例えばピーナツ油、流動パラフィン又はオリーブ油）と混合した軟質ゼラチンカプセル剤として提供することもできる。

水性懸濁液は、活性成分を水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合して含んでいる。このような賦形剤は、懸濁剤（例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアカシアゴム）である。分散剤又は湿潤剤は天然ホスファチド（例えばレシチン）、又はアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合産物（例えばポリオキシエチレンステアレート）、又はエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合産物（例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール）、又はエチレンオキシドと脂肪酸やヘキシトールに由来する部分エステルとの縮合産物（例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート）、又はエチレンオキシドと脂肪酸やヘキシトール無水物に由来する部分エステルとの縮合産物（例えばポリエチレンソルビタンモノオレエート）であり得る。水性懸濁液は更に1種以上の保存剤

（例えばエチル、又はn-プロピル、p-ヒドロキシベンゾエート）、1種以上の着色剤、1種以上の着香剤、及び1種以上の甘味剤（例えばスクロース又はサッカリン）を含み得る。

油性懸濁液は、活性成分を植物油（例えばピーナツ油、オリーブ油、ゴマ油もしくはヤシ油）又は鉱油（例えば流動パラフィン）中に懸濁させて処方することができる。油性懸濁液は、増粘剤（例えばみつろう、硬質パラフィン又はセチルアルコール）を含み得る。上述のような甘味剤や着香剤を添加して、味の良い経口剤にしてもよい。アスコルビン酸のような酸化防止剤を添加して、これらの組成物を保存してもよい。

水添して水性懸濁液を調製するのに適した分散性粉剤及び顆粒剤では、活性成分が分散又は湿潤剤、懸濁剤及び1種以上の保存剤と混合されている。適切な分散又は湿潤剤及び懸濁剤は上述した通りである。付加的な賦形剤（例えば甘味剤、着香剤及び着色剤）が存在してもよい。

本発明の医薬組成物は、水中油滴型乳濁液の形態であってもよい。油性相は植物油（例えばオリーブ油もしくはピーナツ油）、鉱油（例えば流動パラフィン）又はこれらの

混合物であり得る。適切な乳化剤は、天然ゴム（例えばアカシアゴム又はトラガカントゴム）、天然ホスファチド（例えば大豆、レシチン、及び脂肪酸やヘキシルアルコール無水物に由来するエステル又は部分エステル（例えばソルビタンモノオレエート））、並びに前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合産物（例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）であり得る。乳濁液は更に甘味剤や着香剤を含んでもよい。

甘味剤（例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール又はスクロース）を添加して、シロップ剤やエリキシル剤を処方してもよい。このような処方物は更に、粘滑薬、保存剤、着香剤及び着色剤を含み得る。医薬組成物は、水性又は油性の懸濁液滅菌注射剤の形態であってもよい。この懸濁液は、上述した適切な分散又は湿潤剤や懸濁剤を用いて、公知の技術に従って処方することができる。滅菌注射剤は、非経口で許容可能な無毒性希釈剤又は溶媒中の溶液又は懸濁液滅菌注射剤（例えば1, 3-ブタンジオール溶液）であってもよい。使用できる許容可能なベヒクル及び溶媒は、水、リンガー溶液及び塩化ナトリウム等張溶液である。更には、滅菌固定油が通常溶媒又は懸濁媒

質として使用されている。このために、合成モノ又はジグリセリドを含む無刺激固定油が使用され得る。更には、注射剤の製造に、オレイン酸のような脂肪酸が使用される。

式Iの化合物は、薬剤を直腸内投与するために坐剤の形態で投与することもできる。これらの組成物は、薬剤を、常温では固体であるが、直腸内温度では液体となるために直腸で溶けて薬剤を放出する適切な無刺激賦形剤と混合して製造することができる。このような材料はカカオ脂やポリエチレングリコールである。

局所使用では、式Iの化合物を含んだクリーム、軟膏剤、ゼリー剤、溶液又は懸濁液等を使用する。（本明細書では、局所施用とは、マウスウォッシュ及び含

そう剤を含む。)

タキキニン過剰に関連する症状の治療では、適切な用量は一般に約0.001～50mg/患者体重kg/日であり、これを1回又は数回で投与することができる。用量は好ましくは約0.01～約25mg/kg/日であり、更に好ましくは約0.05～約10mg/kg/日である。適切な用量は約0.001～25mg/kg/日、約0.005～10mg/kg/日、又は約0.005～5mg/kg/日であり得る。この範囲内であれば、用量は0.

005～0.05mg/kg/日であっても、0.05～0.5mg/kg/日であっても、0.5～5.0mg/kg/日であってもよい。化合物は日に1～4回の計画で、好ましくは日に1回又は2回投与することができる。

タキキニン拮抗作用アッセイ

本発明の化合物は、胃腸障害、中枢神経系障害、炎症性疾患、痛み又は偏頭痛及び喘息の治療を必要としている哺乳動物の治療で、タキキニン、特に物質PやニューロキニンAを拮抗するのに有用である。この活性は、以下のアッセイで実証することができる。

A. COSでのレセプター発現

クローニングしたヒトニューロキニン-1レセプター(NK1R)をCOSで一時的に発現するために、アンピシリン耐性遺伝子(BLUESCRIPT SK+のヌクレオチド1973～2964)をSacII部位に挿入して、ヒトNK1R用cDNAをpCDM8(INVITROGEN)由来の発現ベクターpCDM9内にクローニングした。IBI GENEZAPPER (IBI, New Haven, CT)を用いた、800μlのトランスフェクション緩衝液(135mM NaCl、1.2mM Ca

Cl₂、1.2mM MgCl₂、2.4mM K₂HPO₄、0.6mM KH₂PO₄、10mMグルコース、10mM HEPES pH7.4)中、260V及び950μFでの電圧ポレーションにより、20μgのプラスミドDNAを10⁷個のCOS細胞内にトランスフェクトした。細胞を、10%ウシ胎

児血清、2 mMグルタミン、100 U/ml ペニシリンーストレプトマイシン及び90% DMEM培地 (GIBCO、Grand Island, NY) 中、5% CO₂、37℃で3日間インキュベートした後、結合アッセイした。同様の方法を使用して、NK2レセプターを発現した。

B. CHOでの安定発現

クローニングしたヒトNK1Rを発現する安定した細胞系を確立するために、cDNAをベクターpRCMV (INVITROGEN) 内にサブクローニングした。IBI GENEZAPPER (IBI) を用いた、0.625 mg/ml のニシン精子DNAを追補した800 µlのトランスフェクション緩衝液中、300 V及び950 µFでのエレクトロポレーションにより、20 µgのプラスミドDNAをCHO細胞中にトランスフェクトした。コロ

ニーが肉眼視できるまで、トランスフェクトした細胞を、5% CO₂中、37℃にて、CHO培地 (10% ウシ胎児血清、100 U/ml ペニシリンーストレプトマイシン、2 mMグルタミン、1/500 ヒポキサンチン-チミジン (ATCC)、90% IMDM培地 (JRH BIOSCIENCES, Lenexa, KS)、0.7 mg/ml G418 (GIBCO)) 中でインキュベートした。各コロニーを分離して、増殖させた。薬剤スクリーニングのようなその後の適用のために、ヒトNK1Rの数が最も多い細胞クローンを選択した。同様の方法を使用して、ヒトNK2レセプターを発現した。

C. COS又はCHOを用いたアッセイプロトコル

COS細胞又はCHO細胞で発現したヒトNK1Rの結合アッセイは、¹²⁵I-物質P (¹²⁵I-SP, DUPONT, Boston, MA製) を、非標識物質Pと競合する放射性標識リガンド又はヒトNK1Rと結合するための他の任意のリガンドとして使用することに基づく。COS又はCHOの単層細胞培養物を非酵素溶液 (SPECIALTY MEDIA, Lavallette, NJ) で解離し、適切な容量の結合緩衝液 (50 mM トリス pH7、

5 mM MnCl₂、150 mM NaCl、0.04 mg/ml バシトラ

シン、0.004 mg/ml ロイペプチン、0.02 mg/ml BSA、0.01 mM ホスホラミドン) に再度懸濁させると、200 μ l の細胞懸濁液が約10,000 cpm の特異¹²⁵I-SP 結合を生じた(細胞数は約50,000~200,000)。結合アッセイでは、115~0.25 nM の¹²⁵I-SP 20 μ l 及び非標識物質P又は他の任意の試験化合物5 μ l をDMSO中に含む管に500 μ l の細胞を加えた。管を軽く振盪しながら、4℃又は室温で1時間インキュベートした。予め0.1%ポリエチレンイミンで濡らしたGF/Cフィルター(BRANDEL, Gaithersburg, MD)により、結合放射能を非結合放射能と分離した。フィルターを3mlの洗浄緩衝液(50 mM トリス pH 7.5、5 mM MnCl₂、150 mM NaCl)で3度洗浄し、 γ カウンターで放射能を調べた。NK2についても同様のアッセイを使用した⁶、リガンドとしては¹²⁵I-NKAを使用した。

IP₃の分解産物であるイノシトールモノホスフェートの蓄積を調べて、ヒトNK1Rを発現するCHO細胞中で

NK1RによるホスホリパーゼCの賦活化を測定してもよい。CHO細胞を250,000個細胞/ウェルで12ウェルプレートに播種する。CHO培地中で4日間インキュベートした後に、一晚インキュベートして細胞に0.025 μ Ci/ml の³H-ミオイノシトールを仕込む。リン酸緩衝食塩水で洗浄して、細胞外放射能を除去する。LiClをウェルに添加して最終濃度を0.1 mMにする。試験化合物は所要により添加する。37℃で15分間インキュベーションを継続する。物質Pをウェルに添加して最終濃度を0.3 nMとし、ヒトNK1Rを賦活化する。37℃で30分間インキュベートした後に、培地を除去し、0.1 N HClを添加する。各ウェルを4℃で超音波処理し、CHCl₃/メタノール(1:1)で抽出する。水性相を1mlのDowex AG 1X8イオン交換カラムに適用する。カラムを0.1 Nギ酸、次いで0.025 Mギ酸アンモニウム-0.1 Nギ酸で洗浄する。イノシトールモノホスフェートを0.2 Mギ酸アンモニウム-0.1 Nギ酸で溶離し、 β カウンターで定量する。同様の方法を使用して、NK2レセプターでの拮抗作用を評価した。但し、NKAを刺激アゴ

ニストとして使用した。

NK-1 レセプターの場合 $0.01 \text{ nM} \sim 1.0 \mu\text{M}$ の濃度範囲で、NK-2 レセプターの場合 $0.01 \text{ nM} \sim 5 \mu\text{M}$ の濃度範囲で、NK-3 レセプターの場合 $1.0 \text{ nM} \sim 10 \mu\text{M}$ の濃度範囲で、以下の実施例に例示する式 I の化合物が放射性リガンドに取って代わることが知見された。

本発明の化合物の幾つかの製造方法を以下の図式及び実施例に示す。

本発明の化合物は、適切な条件下でアザ環 1 (式中、 R_1 は H である) をアルキル化することにより製造される (図式 1)。必要なアザ環出発材料は、文献に記載された方法、例えば Ong, H. H. 等, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1983, 26, 981-986 及び Nargund, R. 等, *US SN 08/147,226* 号 (1993 年 11 月 3 日)、EP 93309867.5 号に記載の方法を用いて製造される。前記文献は参考として本明細書に組み入れる。これらの参考文献の化合物のいずれも、ニューロキニンアンタゴニストとはされていない。

従って、アザ環 1 (R_1 は H である) を適切なアルデヒドと合わせ、中間体イミンを化学的に (例えばシアノホウ

水素化ナトリウムを用いて) 又は触媒作用により (例えば水素及びパラジウム-炭もしくはラネーニッケル触媒を用いて) 還元して第三級アミンにする (図式 1)。この反応に必要なアルデヒドは、一般に化学文献で公知の方法により製造することができる。本発明の目的に対しては、代表的なアルデヒドの製造は Hale, J. J.; Finke, P. E.; MacCoss, M. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 1993, 3, 319-322 に記載されている。

本発明の代替の実施態様では、アザ環 1 (R_1 は H である) をアルキルハライド又はアルキルスルホネートエステルでアルキル化し (所要により塩基を添加して鉱酸又はスルホン酸副産物を中和し)、所望の化合物を得る (図式 1)。この反応に必要なアルキルハライド又はアルキルスルホネートは、一般に化学文献で

公知の方法で製造することができる。本発明では、前述の方法で製造したアルデヒドを、ホウ水素化ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム又は水素化リチウムアルミニウムでアルコールに還元し、生成物のアルコールを、March J. "Advanced Organic Chemistry" 第3版, John Wiley & Sons, New York, 382-384ページ (1985) に記載の方法を用いてアルキルハライドに変換するか、又はMarch J. 上掲444ページに記載の方法を用いてアルキルスルホネートエステルに変換する。

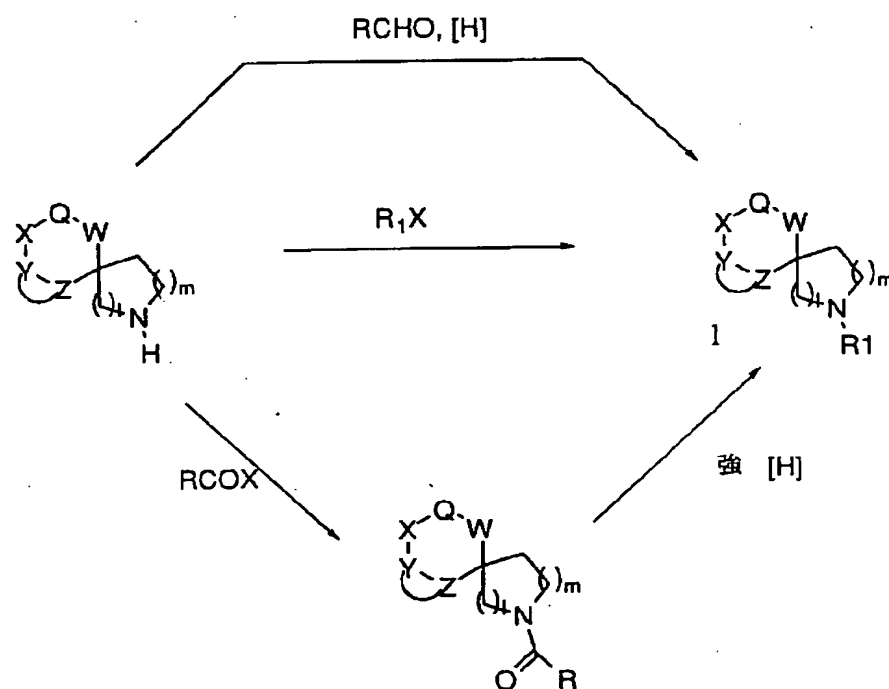
本発明の代替の実施態様では、1 (R_1 はHである) をアシル化して第三級アミドを得ることができる。その後、強い還元剤 (例えばボランジメチルスルフィドのようなジボラン及び水素化リチウムアルミニウム) で還元すると、所望の化合物が得られる (図式1)。この反応に必要なアシル化剤は、一般に化学文献で公知の方法により製造することができる。本発明の目的には、酸又は酸化銀中の過マンガン酸塩のような慣用的な試薬を用いて、前述の方法で製造したアルデヒドを酸化し、得られた酸を酸塩化物又は混合無水物として活性化し、これを使用してI (R_1 はHである) をアシル化することができる。生成物のアミド自体をニューロキニンアンタゴニストとすることもできるし、ジボラン又は水素化リチウムアルミニウムのような強い還元剤で還元して第三級アミンを得ることもできる。

場合によっては、アルキル化工程で生成した化合物1を

その後の反応で更に変性してもよい。このようなアプローチの一例では、アルデヒドフラグメントは α -ブトキシカルボニルアミノ基を含んでいた (実施例2)。還元性アミノ化の後に、トリフルオロ酢酸又はギ酸のような強酸で処理して α -ブトキシカルボニル保護基を除去し、得られたアミンをアシル化して所望の化合物を得る (実施例3)。あるいは、実施例6のベンジルオキシカルボニル基で例示するように、アザ環部分に保護基が存在してもよい。従って、(実施例4で製造した) ベンジルオキシカルボニルインドリンを含むアザ環を、還元剤の存在

下にてアルデヒドでアルキル化する。次いで、保護基を除去して、遊離アミンを遊離し（実施例7）、アミンを更に反応させて付加的な類似体を得る（実施例8）。

図式 1



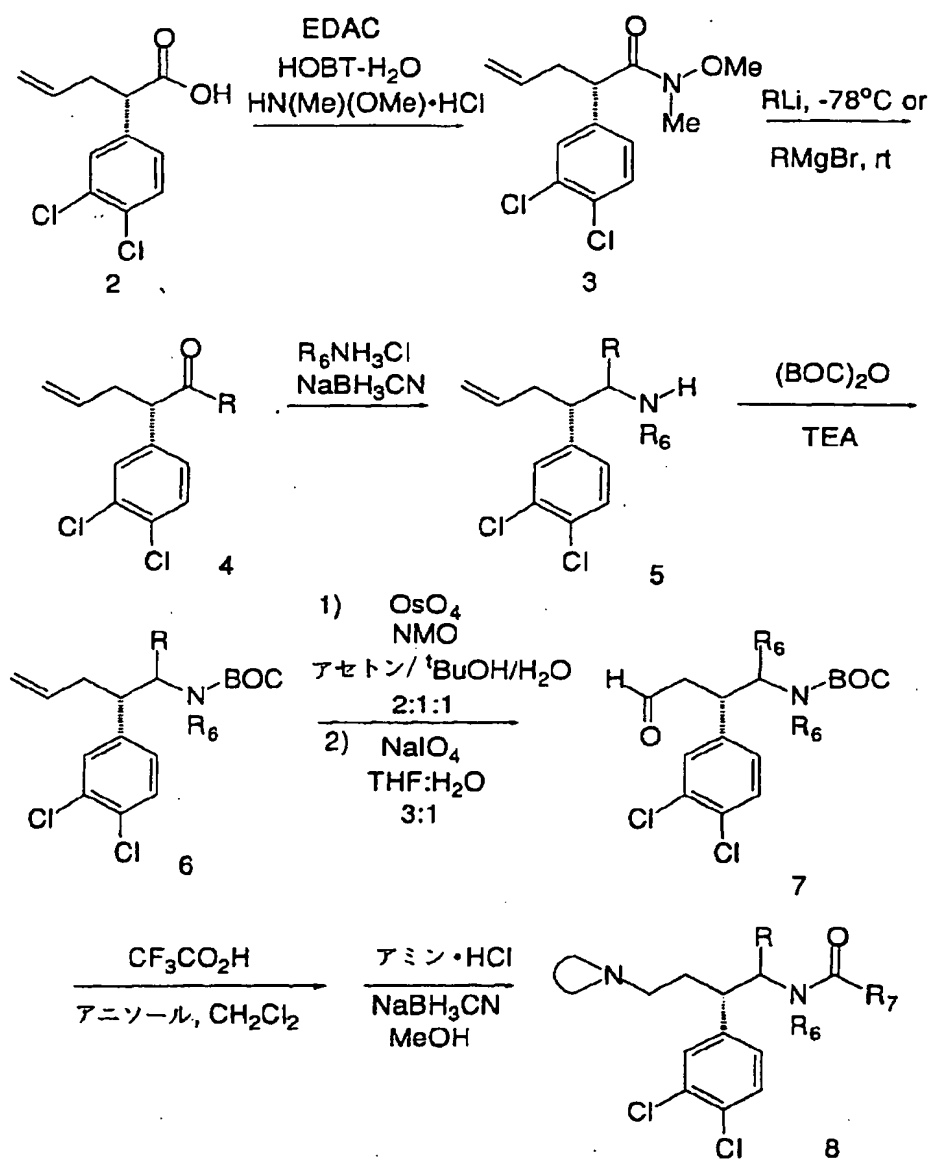
本発明の代替の実施態様では、アリル酸 2 (H a l e 等の文献に記載、前記参照) を N-メチルメトキシアミド 3 に変換し、次いでこれをアルキル又はアリール金属試薬 (例えばメチルリチウム又はブチルリチウム) で処理して、ケトン 4 を得ることができる (図式 2)。ケトン を イミン に変換し、次いでこれを化学的に (例えばシアノホウ水素化ナトリウムもしくはホウ水素化ナトリウムを用いて) 又は触媒作用により (例えば水素及びパラジウム-炭もしくはラネーニッケル触媒を用いて) 第二級アミン 5 に還元することができる。例えば酸塩化物を用い

て標準条件下でアシル化するとアミド6が得られる。6のアリル基を四酸化オスミウム、次いで過ヨウ素酸ナトリウム又はオゾンを用いて低温でアルデヒド7に酸化性開裂することができる。次いで、前述の条件下でアルデヒド7をアザ環1で還元性アミノ化することができる。

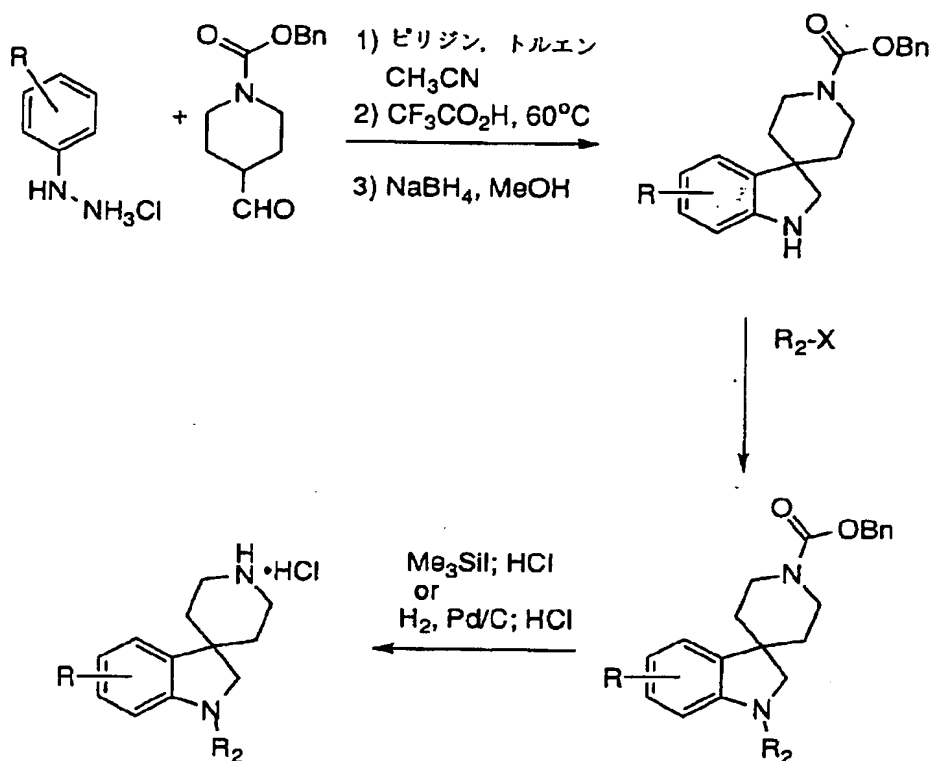
適切に置換したフェニルヒドラジンを出発材料として、図式3に示す方法により置換スピロ（インドリン-3，4'-ピペリジン）誘導体を製造することができる。フィッシャーのインドール反応を実施し、中間体イミンをホウ水素化ナトリウムのような弱い還元剤で還元した後に、イン

ドリンの窒素を塩化アシル又は塩化スルホニルのような求電子剤と反応させることができる。パラジウム-炭の存在下にて水素で処理するか又はトリメチルシリルヨードに暴露してピペリジンの窒素上の保護基（例えばベンジルオキシカルボニル基）を除去し、脱保護した置換スピロ（インドリン-3，4'-ピペリジン）を得ることができる。

図式 2

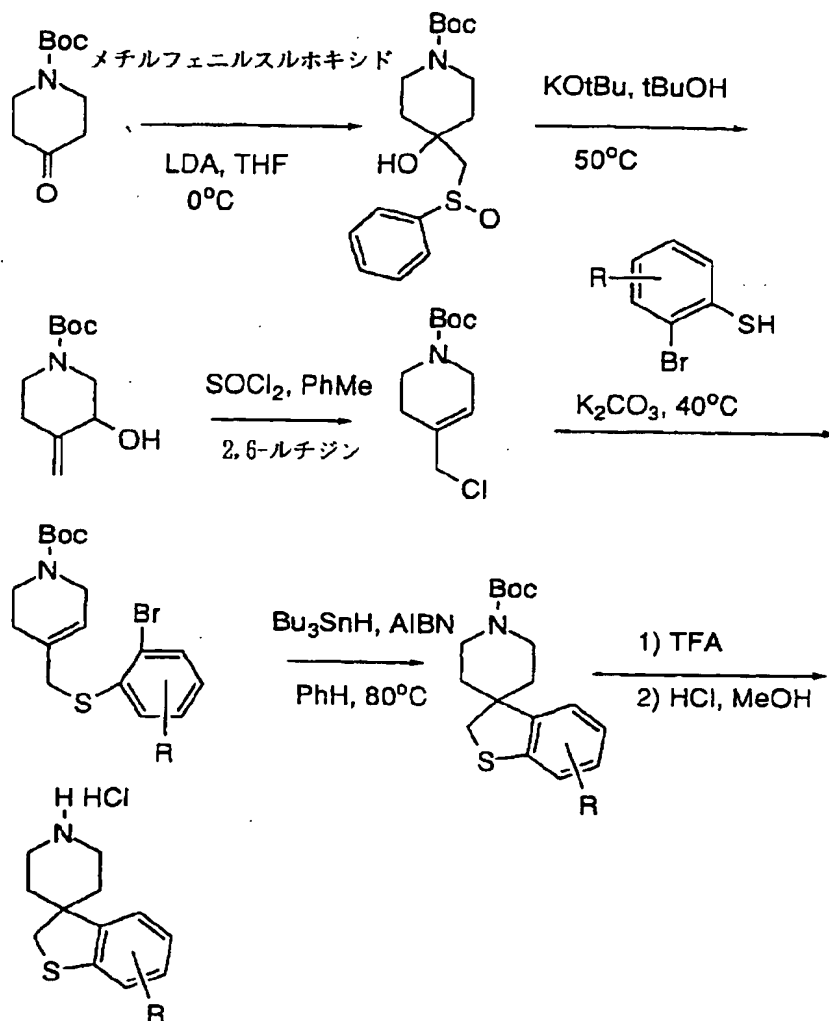


図式 3



スピロ (2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-3, 4'-ピペリジン) 誘導体の製造を図式 4 に示す。N-Boc で保護した 4-ピペリドンとメチルフェニルスルホキシドのリチウム塩と反応させ、次いで塩基を媒介とする除去-転位を行い、塩基性開裂を実施すると、記載のアリルアルコールが得られる。プロトンスカベンジャーとしての 2, 6-ルチジンの存在下、トルエン中の塩化チオニルでアルコールを転位した塩化アリルに変換することができる。塩化物を官能性化 2-プロモチオフェノールで置換すると、硫化アリルが得られる。これをラジカル条件下で環化すると、図示するスピロ (2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-3, 4'-ピペリジン) が得られ得る。次いで、トリフルオロ酢酸のような標準的な条件下で t-ブトキシカルボニル基を開裂すると、所望のスピロ環が得られる。

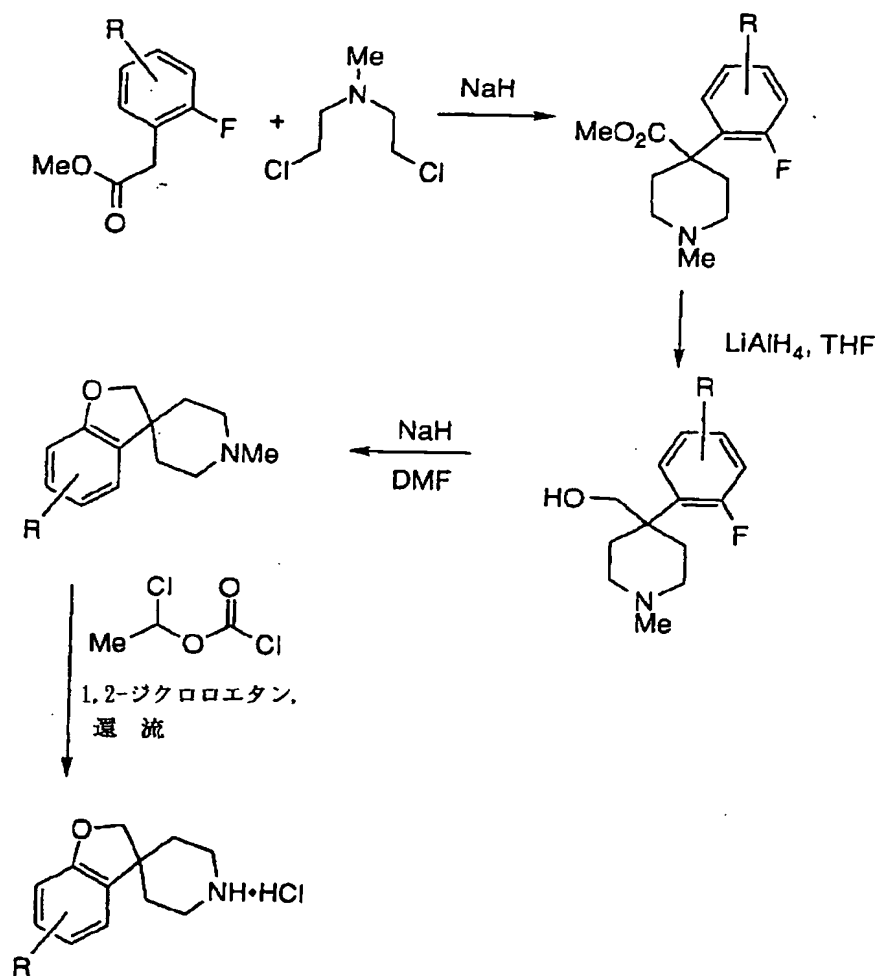
図式 4



図式5に示すようにスピロ(2,3-ジヒドロベンゾフラン-3,4'-ピペリジン)誘導体を製造することができる。2-フルオロフェニル酢酸の適切に置換されたエステルを塩基性条件下にて塩酸メクロレタミンで処理すると、ピペリジン生成物が得られる。これを強い還元剤(例えば水素化リチウムアルミニウム)で処理すると、対応する4-(ヒドロキシメチル)化合物が生成する。塩基で環化するとベンゾフラン誘導体得られ、次いで1-クロロエチルクロホルメート又は他の適切なN-脱メチル化剤を用いて、N-メチル基を開裂することが

できる。

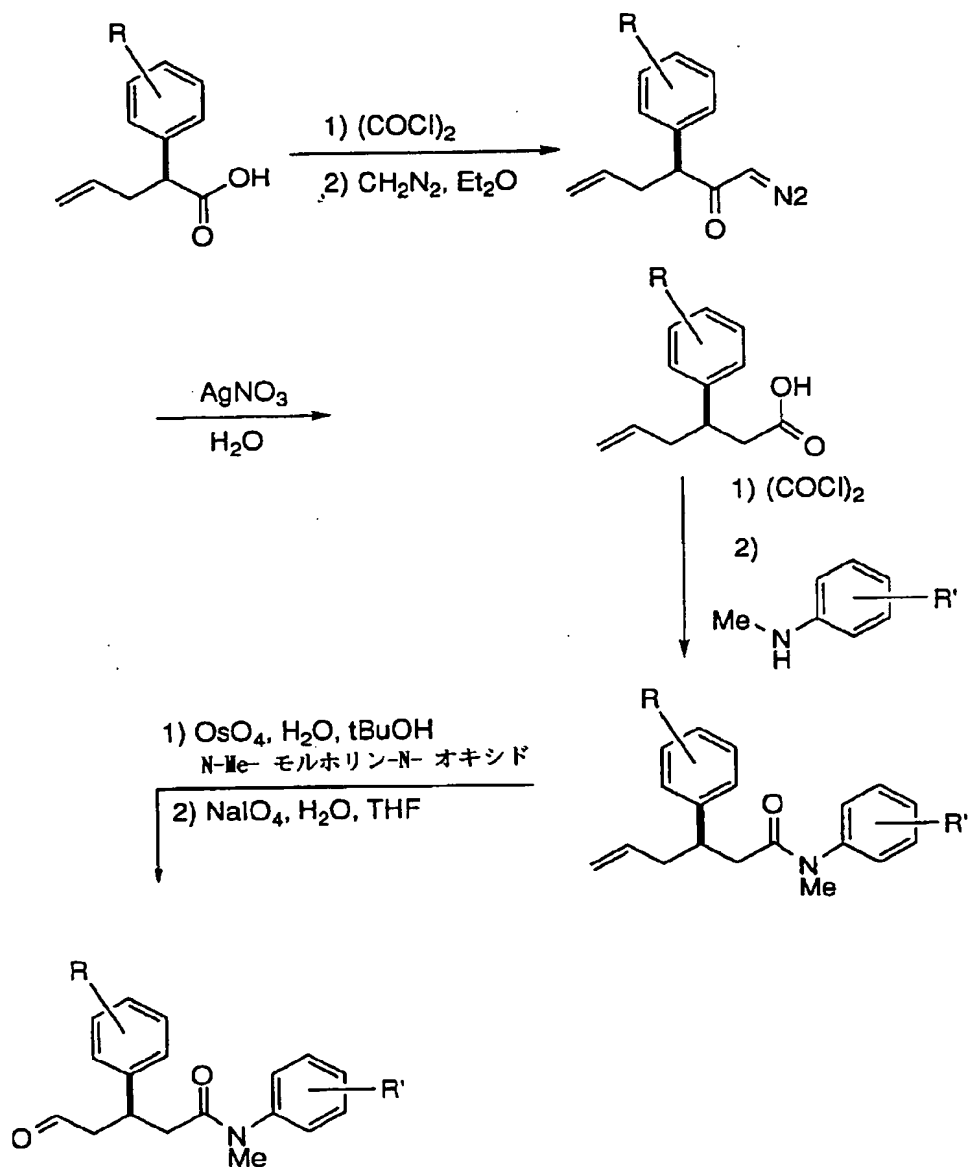
図式 5



図式 6 に示すように、アミド結合が交互の配置になった化合物を製造することができる。図示する酸をアルントーアイステルト条件下でホモログ化して、鎖の伸長した酸を得ることができる。これを標準的なアシル化条件下にて例えばアニリン誘導体で誘導体化して、対応するアミドを得ることができる。次いで、オレフィンを四酸化オスミウム又はオゾンで酸化性開裂すると、前述のようなカップ

リングに適したアルデヒド中間体が得られる。

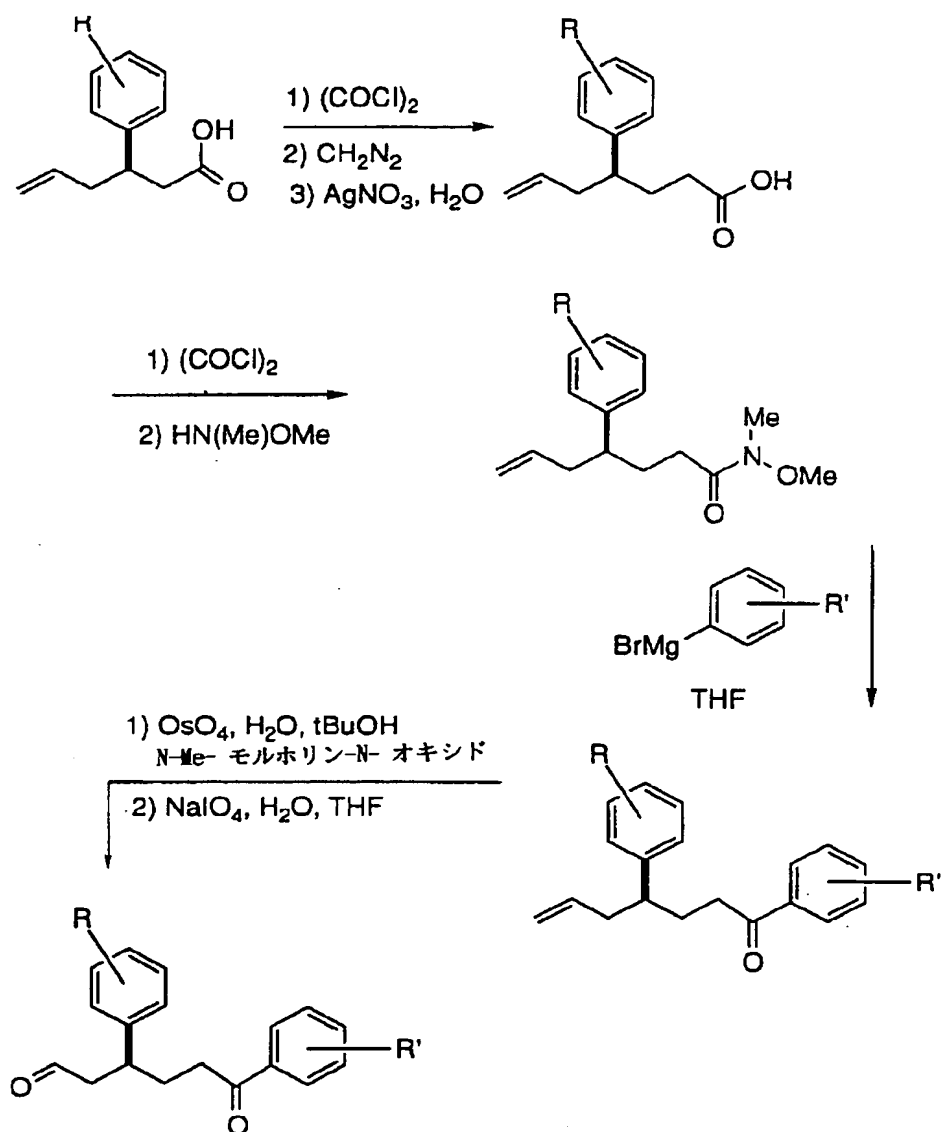
図式 6

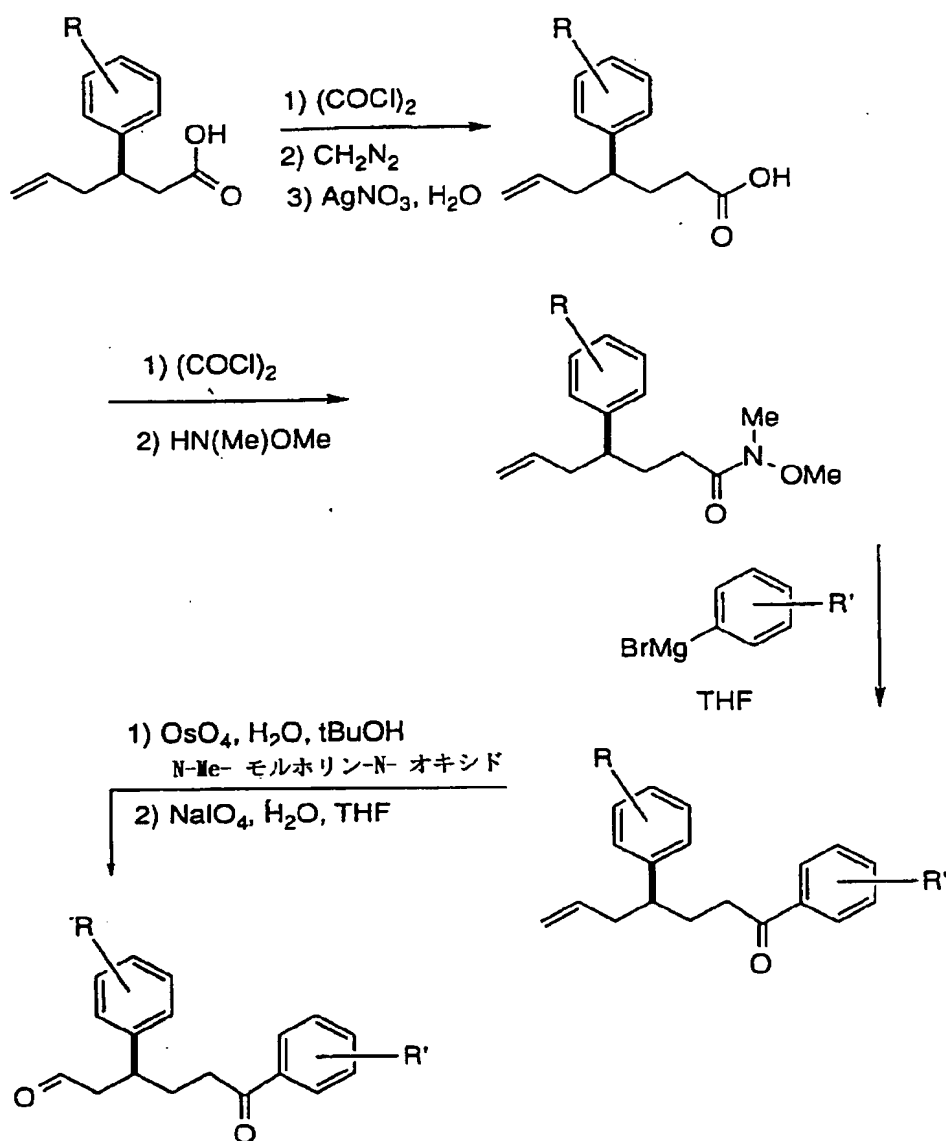


更には、図式7に示すように、前述の化学構造を伸長してケトン誘導体を製造することができる。第2のアルントーアイステルト鎖伸長により、図示するヘプテン酸誘導体を得られる。これをN-メトキシ-N-メチルアミドに変換した後

に、アリール有機金属試薬（例えばアリールマグネシウムブロマイド）と反応させると、ケトンが得られ得る。次いで、慣用的な酸化性開裂により所望のアルデヒドが得られる。これを前述のようなスピロペリジン誘導体とカップリングすることができる。

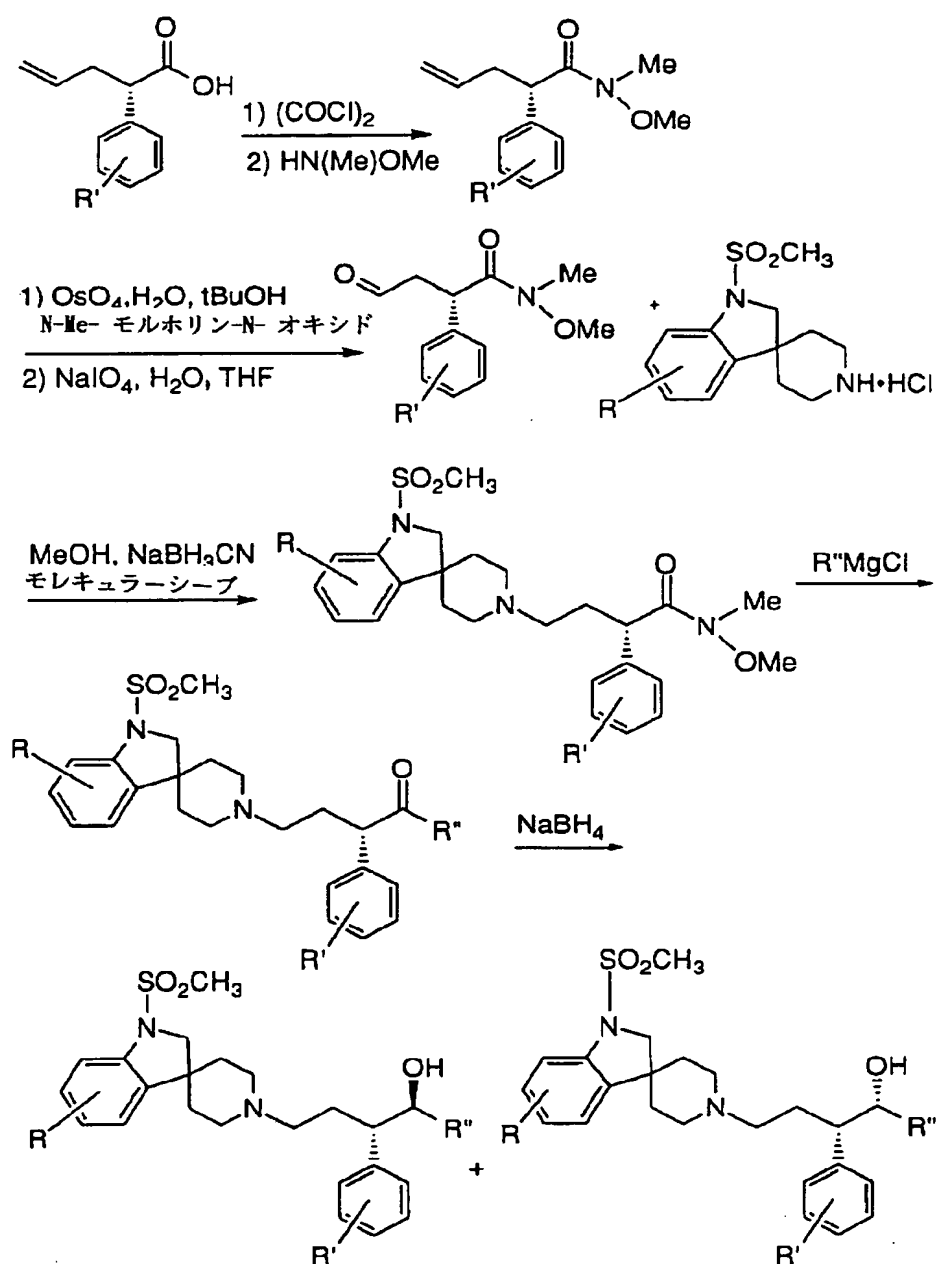
図式 7





図式 8 に記載の手順に従って、アンタゴニスト含有アルコールを製造することができる。記載した酸の N-メチル-N-メトキシアミドを生成し、次いでオレフィンを酸化性開裂すると、中間体のアルデヒドが得られる。スピロ（インドリン-3, 4'-ピペリジン）誘導体とカップリングし、次いでアミドに有機金属試薬を添加すると、図示するケトンが得られる。次いで、水素化物還元剤（例えばホウ水素化ナトリウム）で処理すると、所望のアルコール誘導体を得られる。

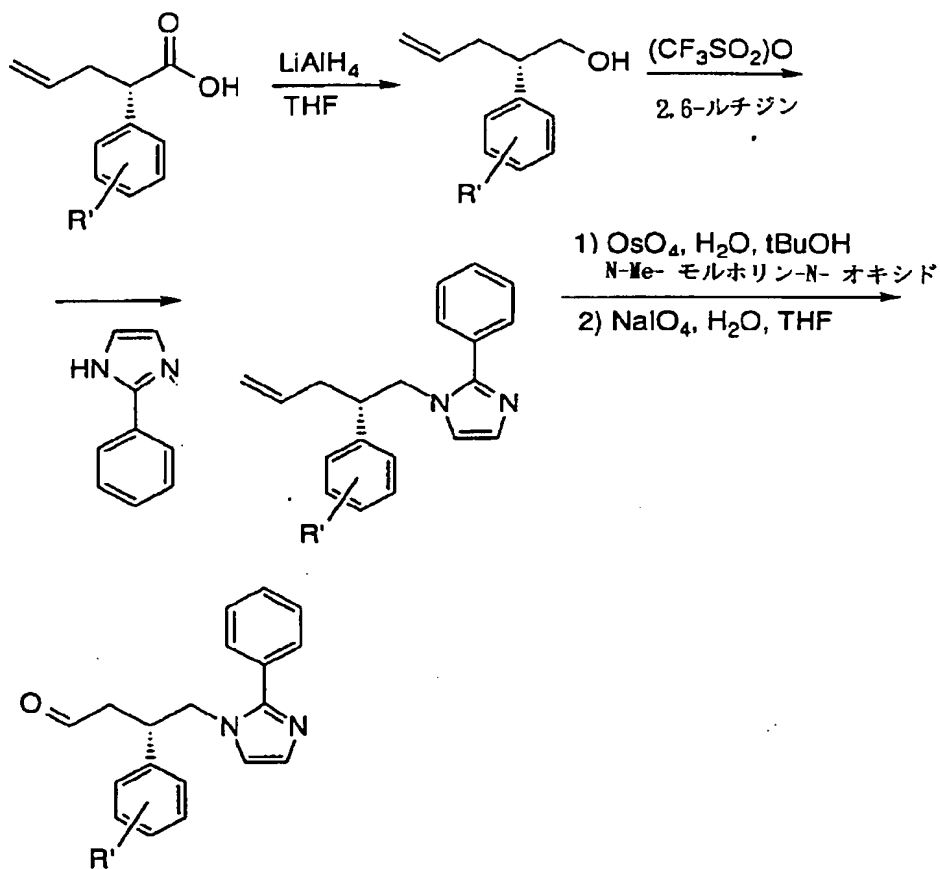
図式 8



置換イミダゾールについて図式 9 に示す手順に従って、複素環置換のアンタゴニストを生成することができる。アリル酸を強い還元剤（例えば水素化リチウムアルミニウム）で還元し、次いで生成したアルコールのトリフルオロメタンスルホネートをその場で生成すると、トリフレートを 2-フェニルイミダゾールのよう

な求核剤に代えることができる。標準的な条件下で酸化性開裂すると図示するアルデヒドが得られ、次いでこれを前述の条件下で適切なスピロ誘導体とカップリングすることができる。

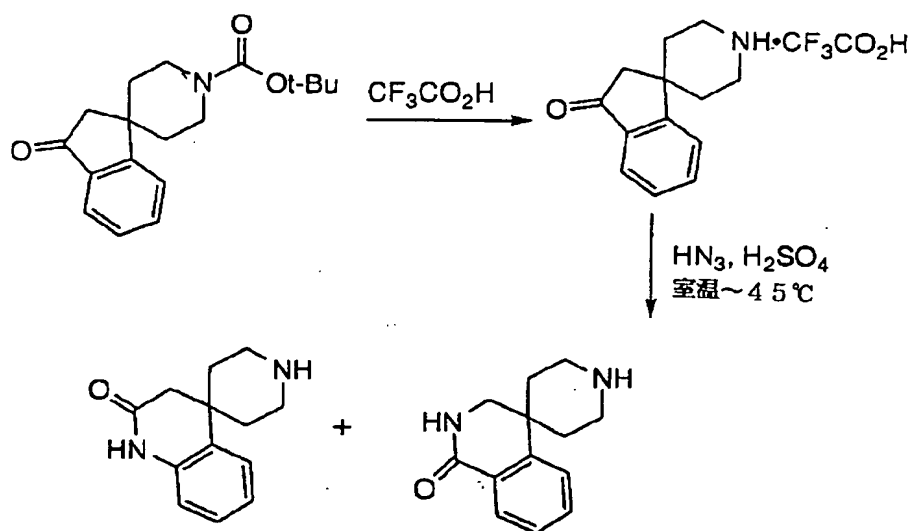
図式 9



図式10に示すように、スピロ(2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4, 4'-ピペリジン)及びスピロ(1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-4, 4'-ピペリジン)を製造することができる。図示するスピロ(2-オキソインダン-3, 4-ピペリジン)(Claremon, D. A. 等、ヨーロッパ特許出願公開第0 431 943号、Evans

、B. E. 等、米国特許第5, 091, 387号、Davis, L. 等、米国特許第4, 420, 485号（いずれも参考として本明細書に組み入れる）、及び Parham等、Journal of Organic Chemistry, 41, 2628 (1976) に記載）を出発材料として、酸（例えばトリフルオロ酢酸）で処理してピペリジンの窒素を脱保護し、次いでトリフルオロアセトアミドとして保護し、生成物を硫酸の存在下でヒドラゾ酸に暴露する。この混合物を加熱すると、シュミット転位を起こして、テトラヒドロキノリン誘導体及びテトラヒドロイソキノリン誘導体の両方が得られる。次いで、これらのスピロ化合物を分離し、前述の方法により官能性化アルデヒドにカップリングすることができる。

図式 10

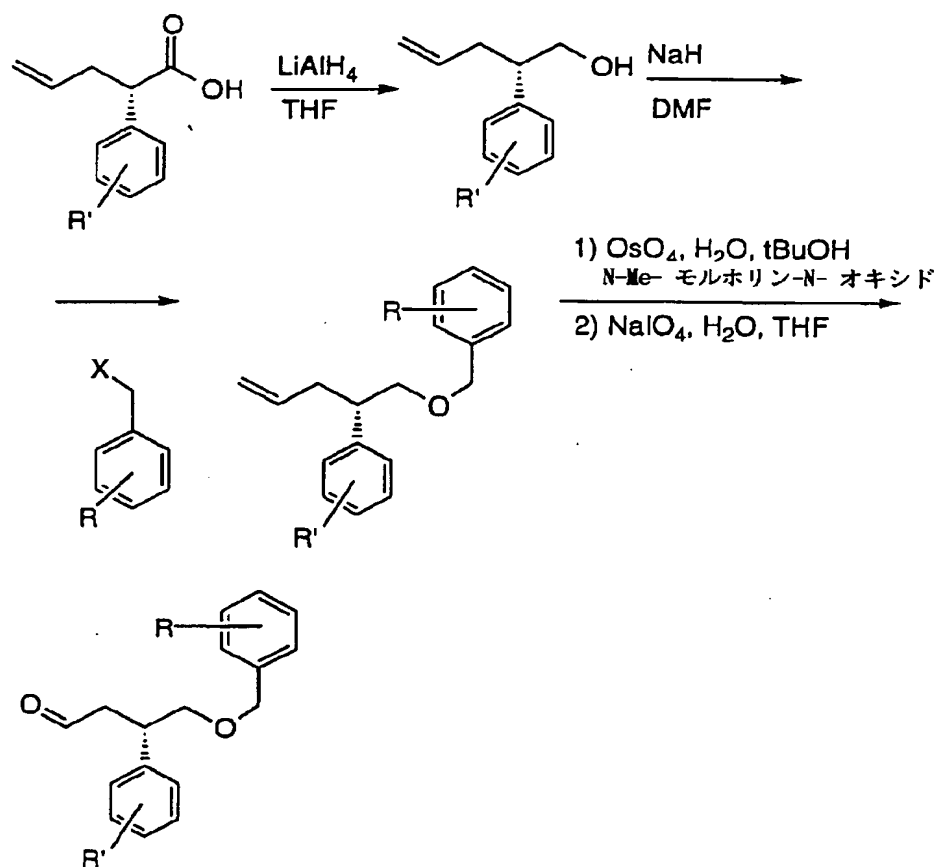


図式 11 に示す手順により、エーテル置換基を含むニューロキニンアンタゴニストを製造することもできる。即ち、前述のアリル酸を例えば水素化リチウムアルミニウムで対応するアルコールに還元することができる。このアルコールをウィリアムソンエーテル合成し、強塩基（例えば水素化ナトリウム又はナトリウム

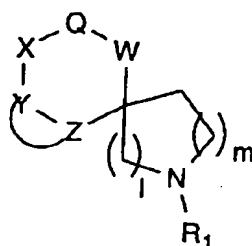
ヘキサメチルジシラジド)で脱プロトン化し、次いでベンジルハライド(例えば臭化ベンジル)と反応させてアルキル化することができる。生成

物を、前述の酸化性開裂工程で処理して、アルデヒドを得ることができる。次いで、これを還元性アミノ化条件下でスピロ環とカップリングするか又は対応するアルコールに還元して臭化物に変換することができる。次いで、臭化物を使用して、前述の条件下でスピロ環をアルキル化することができる。

図式 1 1



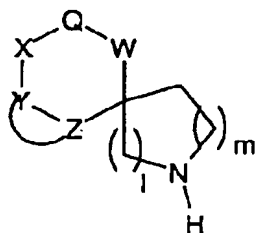
従って、他の態様では、本発明は前述の式 I :



I

で表される化合物の製造方法を包含し、該方法は、

(a) 任意にトリアルキルアミンのような適切な塩基の存在下で、アセトニトリル又はジメチルアセトアミドのような適切な溶媒中の式A：



A

の化合物を、式 R_1-X_1 (式中、 X_1 はブロモ、クロロ、トシル又はメレルのような離脱基である) の化合物と反応させるか、

(b) シアノホウ水素化ナトリウム又は水素及びパラジウ

ム-炭触媒のような還元剤の存在下で、メタノール又はエタノールのような第2の適切な溶媒中の式Aの化合物を式 $R-CH(O)$ (式中、 $R-CH_2$ は先に定義した R_1 である) の化合物と反応させるか、又は

(c) トリアルキルアミンのような適切な塩基の存在下で、塩化メチレンのようなハロ炭素溶媒中の式Aの化合物を式 $R-C(O)X_2$ (式中、 X_2 はブロモ又はクロロのような適切な離脱基である) の化合物と反応させて式Iの化合物を得る工程からなる。

実施例 1

3-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(N-(t-ブトキシカルボ
ニル)メチルアミノ)ブタナール

10 g (41 mmol) の 3-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-メチルアミノ-1-ペンテンの 100 mL の CH_2Cl_2 溶液を氷浴中で冷却し、5.8 mL (41 mmol) のトリエチルアミン (Et_3N) 及び 9 g (41 mmol) のジ-*t*-ブチルジカーボネートで処理した。5 分後に冷却浴を除去し、攪拌を 1 時間継続した。反応混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、水、1.2 N HCl 、

飽和 NaHCO_3 及びブラインで洗浄した。この溶液を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮すると、14.58 g の残留油が得られた。

^1H NMR (CDCl_3 , アミド回転異性体であり、ラインが幅広になったため ppm 範囲を示す) δ 1.36 (s, 9H), 2.33 (m, 2H), 2.60 & 2.70 (2s, 3H), 2.8-3.6 (m, 3H), 4.94 (m, 2H), 5.59 (m, 1H), 6.9-7.4 (m, 3H)。

残留物を 80 mL のアセトン、40 mL の *t*-ブタノール及び 40 mL の水に溶解した。この溶液に、1 mL の四酸化オスミウム (4% 水溶液) 及び 5.15 g (44 mmol) の 4-メチルモルホリン *N*-オキシドを添加した。26 時間攪拌した後に、約 5 g の Na_2SO_3 で反応を停止させ、最初の容量の 25% まで濃縮した。残留物を水と 1:1 のエーテル (Et_2O) / 酢酸エチル (EtOAc) との間に分配させた。層分離し、水性層を Et_2O - EtOAc で抽出した。各有機層を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で濾過して脱水した。濾液を濃縮して、未精製ジオールを得た。

120 mL のテトラヒドロフラン (THF) 及び 40 mL の水中のジオール溶液を 9.42 g (44 mmol) の過ヨウ素酸ナトリウムで処理した。2 時間攪拌した後に、反応物を Et_2O - EtOAc で希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を脱水し (Na_2SO_4)、濾液を濃縮した。残留物を、30% EtOAc / ヘキサンを用いる *prep* LC で精製すると、11.74 g (3 工程の収率: 83%) の表題化合物が濃厚油状物として得られた。

^1H NMR (CDCl_3 , アミド回転異性体であり、ラインが幅広になったため

p p m 範囲を示す) δ 1.38 (s, 9H), 2.69 & 2.75 (2s, 3H), 2.6-3.65 (m, 5H), 6.95-7.4 (m, 3H), 9.67 (s, 1H)。

実施例 2

1' - (3 - (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (N - (t - ブトキシカルボニル) (メチルアミノ)) プチル) - 1 - メタンスルホニル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

0.76 g (2.2 mmol) の 3 - (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (N - (t - ブトキシカルボ

ニル) メチルアミノ) ブタナール (実施例 1) の 4 mL のメタノール溶液に、0.608 g (2 mmol) の 1 - メタンスルホニル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) 塩酸塩及び 0.6 g の粉末 4 Å モレキュラーシーブを加えた。15 分後、0.554 g (8.8 mmol) の NaCNBH_3 の 8 mL の THF 溶液を滴下した。ある程度のガス発生が観察された。2 時間後に TLC により反応が完全であれば、混合物をセライトパッドで濾過し、反応フラスコとパッドをメタノールで濯いだ。濾液を約 5 mL に濃縮し、残留物を飽和 NaHCO_3 と Et_2O - EtOAc との間に分配させた。有機層を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。濾液を濃縮し、 EtOAc - ヘキサン - トリエチルアミンを 49 : 49 : 2 → 74 : 24 : 2 の勾配で用いるフラッシュカラムのクロマトグラフィーで残留物を精製すると、0.94 g (72%) の表題化合物が泡状体として得られた。

^1H NMR (CDCl_3 , アミド回転異性体であり、ラインが幅広になったため p p m 範囲を示す) δ 1.37 (s, 9H), 1.6-3.6 (m, 15H), 2.61 & 2.72 (2s, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.

74 (s, 2H), 6.95-7.4 (m, 7H)。

実施例 3

1' - (3 - (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5

ージメチルベンゾイル) (メチルアミノ) ブチル) - 1-メタンスルホニル-
スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

工程A: 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (メ
チルアミノ) ブチル) - 1-メタンスルホニル-スピロ (インドリン
- 3, 4'-ピペリジン)

冷トリフルオロ酢酸 (TFA, 4 mL) 及び 0.2 mL のアニソールを 0.94 g (1.57 mmol) の 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (t-ブトキシカルボニル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-メタンスルホニル-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) に添加し、全ての泡が消失するまでこの混合物を氷浴中で撹拌した。得られた溶液を室温で 30 分間撹拌した後に、真空濃縮した。残留物を 0.5 N NaOH と CH_2Cl_2 との間に分配させ、層分離した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮して、0.

7 g の泡状体を得た。これを精製せずに次の工程で使用した。

^1H NMR (CDCl_3 , アミド回転異性体であり、ラインが幅広になったため ppm 範囲を示す) δ 1.7-2.7 (m, 10 H), 2.64 (s, 3 H), 2.88 (s, 3 H), 2.9-3.4 (m, 5 H), 3.70 (s, 2 H), 6.8-7.4 (m, 7 H)。

工程B: 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N
- (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1
-メタンスルホニル-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

1 滴の DMF を含んだ、0.12 g (0.52 mmol) の 3, 5-ジメチル安息香酸の 2 mL の CH_2Cl_2 溶液を、85 μl の塩化オキサリルで処理した。

(ガス発生に注意。) 20 分後、この溶液を真空濃縮し、残留物を、工程 A で得た 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (メチルアミノ) ブチル) - 1-メタンスルホニル-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) 0.2 g (0.4 mmol) 及び Et_3N 0.14 mL (1 mm

o l) を含む 2 mL の CH_2Cl_2 と混合した。1 時間後、反応混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、飽和 NaHCO_3 、水及びブラインで洗浄した。 CH_2Cl_2 溶液を Na_2CO_3 で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を 2% $\text{Et}_3\text{N}/\text{EtOAc}$ を用いる *prep* TLC で精製すると、0.238 g (収率 93%) の表題化合物が泡状体として得られた。

^1H NMR (CDCl_3 , アミド回転異性体であり、ラインが幅広になったため ppm 範囲を示す) δ 1.6–2.4 (m, 10 H), 2.27 (s, 6 H), 2.6–3.9 (m, 10 H), 2.86 (s, 3 H), 6.6–7.5 (m, 10 H)。

工程 B で 3, 5-ジメチルベンゾイルクロライドを必要な酸塩化物に代えて、以下の化合物を製造した。

1' – (3 – ((S) – (3, 4-ジクロロフェニル)) – 4 – (N – (ベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) – 1-メタンスルホニルースピロ (インドリン – 3, 4' – ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) 602 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体), 600 ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)。

1' – (3 – ((S) – (3, 4-ジクロロフェニル))

– 4 – (N – 3, 5-ビストリフルオロメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) – 1-メタンスルホニルースピロ (インドリン – 3, 4' – ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) 738 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体), 736 ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)。

1' – (3 – ((S) – (3, 4-ジクロロフェニル)) – 4 – (N – (3-メチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) – 1-メタンスルホニルースピロ (インドリン – 3, 4' – ピペリジン)

^1H NMR (CDCl_3 , アミド回転異性体であり、ラインが幅広になったため ppm 範囲を示す) δ 1.6–2.4 (m, 10 H), 2.32 (s, 3 H), 2.6–3.9 (m, 10 H), 2.86 (s, 3 H), 6.75–7.5 (m

, 11H)。

質量スペクトル (FAB) 616 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体), 614 ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)。

1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3 - クロロベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メタンスルホニルースピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

^1H NMR (CDCl_3 , アミド回転異性体であり、ラインが幅広になったため ppm 範囲を示す) δ 1.6 - 2.4 (m, 10H), 2.6 - 3.9 (m, 10H), 2.86 (s, 3H), 6.75 - 7.5 (m, 11H)。

質量スペクトル (FAB) 635 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体), 633 ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)。

1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3 - トリフルオロメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メタンスルホニルースピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) 669 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体), 667 ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)。

1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジクロロベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メタンスルホニルースピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

^1H NMR (CDCl_3 , アミド回転異性体であり、ラインが幅広になったため ppm 範囲を示す) δ 1.6 - 2.4 (m, 10H), 2.6 - 3.9 (m, 10H), 2.86 (s, 3H), 6.75 - 7.5 (m, 10H)。

質量スペクトル (FAB) 671 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体), 669 ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)。

1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3 - トリフルオロメチルフェニルアセチル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メタンスルホニルースピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) 684 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体), 682 ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)。

1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3 - イソプロピルオキシフェニルアセチル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メタン
スルホニルースピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - ベンゼン
スルホニル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メタンスルホニルースピロ (イ
ンドリン - 3, 4' - ピペリジン)

^1H NMR (CDCl_3 , アミド回転異性体であり、ラインが幅広になったため
ppm範囲を示す) δ 1.65 (m, 3H), 1.8 - 2.3 (m, 7H), 2.
62 (s, 3H), 2.7 - 3.05 (m, 4H), 2.86

(s, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 7.0 - 7.7 (m, 12H)。

質量スペクトル (FAB) 637 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体), 635 ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)。

更に、前述の工程Bに記載した条件下で適切な酸塩化物を使用して以下の化合物を製造した。

1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジフルオロベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メタンスルホニル
ースピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) 638 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体), 636 ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)。

1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3 - フ
ルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル)
- 1 - メタンスルホニルースピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

質量スペクトル (CI) 688 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体), 686 ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)。

1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (1 - ナ

フトイル) (メチルアミノ)) ブチ

ル) - 1 - メタンスルホニル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

^1H NMR (CDCl_3 , アミド回転異性体であり、ラインが幅広になったため ppm 範囲を示す) d。

質量スペクトル (FAB) ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体), ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)。

1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (2 - クロロフェニルスルホニル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メチルスルホニル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

質量スペクトル: 200, 202, 228, 230, 279, 308, 310, 494, 496, 670, 672 (クラスター)。

1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 1 - (N - (3 - クロロフェニルスルホニル) (メチルアミノ)) - 4 - ブチル) - 1 - メチルスルホニル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

質量スペクトル: 200, 202, 228, 230, 279, 308, 310, 494, 496, 670, 672 (クラスター)。

1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (4 - クロロフェニルスルホニル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メチルスルホニル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

質量スペクトル: 200, 228, 230, 279, 494, 496, 669 (クラスター)。

1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジクロロフェニルスルホニル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メチルスルホニル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

質量スペクトル: 228, 230, 279, 494, 496, 703, 705 (クラスター)。

実施例 4

1-ベンジルオキシカルボニルスピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジニウム) 塩酸塩

99 g (489 mmol) の1'-メチルスピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) (Ong, H. H. 等, J. Med. Chem., 1983, 26, 981-986 に従って製造) の1 L の CH_2Cl_2 及び82 mL (539 mmol) の Et_3N 溶液を氷浴中で0~5℃に冷却し、

反応温度を10℃未満に維持しながら、77 mL (539 mmol) のベンジルククロホルメートを30分かけて添加した。2時間攪拌した後、反応が不完全なため19 mL (136 mmol) の Et_3N 及び15 mL (105 mmol) のベンジルククロホルメートを添加して、2時間攪拌した。この時点で更に19 mL (136 mmol) の Et_3N と15 mL (105 mmol) のベンジルククロホルメートを添加した。1時間後、TLCが完全な反応を示すと、溶液を真空濃縮し、残留物をエーテルと飽和 NaHCO_3 との間に分配させた。層を分離し、有機層を飽和 NaHCO_3 及びブラインで洗浄し、 MgSO_4 で脱水した。濾液を濃縮し、1~5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を用いる2 kg のシリカゲルのクロマトグラフィーで残留物を精製すると、117 g (71%) の1-ベンジルオキシカルボニル-1'-メチルスピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) が黄色油状物として得られた。

黄色油状物を800 mL の1, 2-ジクロロエタンに溶解し、温度を10℃未満に維持しながら50 mL (463 mmol) の1-クロロエチルククロホルメートと共に氷浴中で冷却した。得られた溶液を還流加熱した。反応温度

が70~75℃に達すると、ガス発生が確認された。1時間後、溶液を冷却し、約250 mL に真空濃縮し、700 mL のメタノールを添加した。この混合物を1.5時間還流し、ガス発生を観察した。反応物を室温に冷却し、真空濃縮して湿潤固体を得た。この固体を冷メタノールでスラリー化し、固体を濾過し、冷メタノールで洗浄し、脱水した。濾液及び洗液を合わせ、濃縮して褐色泡状体を得た。褐色泡状体及び濾過した固体を CH_2Cl_2 に懸濁させ、2.5 N NaOH

で洗浄し、 CH_2Cl_2 溶液を脱水した。 CH_2Cl_2 、メタノール、 NH_4OH の勾配を 94 : 5 : 1 → 89 : 10 : 1 とする 2 kg のシリカゲルのクロマトグラフィーで残留物を精製して、91.3 g の遊離塩基を褐色油状物として単離した。メタノール (約 10 mL) を添加して、この油状物を 1 L の EtOAc に溶解し、HCl ガスを溶液に通した。酸性溶液を 10 分間攪拌した後に、濃縮して泡状体とした。泡状体をエーテルで摩砕し、固体を濾過し、別のエーテルで洗浄し、脱水すると、91.5 g (73%) の表題化合物が淡黄色固体として得られた。

実施例 5

3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 -

((3, 5 - ジメチルベンゾイル) メチルアミノ) ブタナール

実施例 1 に記載の手順を用い、ジ-tert-ブチルジカーボネートを 3, 5 - ジメチルベンゾイルクロライドに代えて表題化合物を製造した。

^1H NMR (CDCl_3 , アミド回転異性体であり、ラインが幅広になったため ppm 範囲を示す) δ 2.27 (s, 6H), 2.6 - 3.9 (m, 8H), 6.5 - 7.5 (m, 6H), 9.73 (s, 1H)。

実施例 6

1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

実施例 2 の手順に従って、3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - ((3, 5 - ジメチルベンゾイル) メチルアミノ) ブタナール (実施例 5) 及び 1 - ベンジルオキシカルボニル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジニウム) 塩酸塩 (実施例 4) から表題化合物を製造した。

^1H NMR (CDCl_3 , アミド回転異性体であり、ラインが幅広になったため ppm 範囲を示す) δ 1.6 - 2.35 (m, 10H), 2.27 (s, 6H), 2.6 - 3.9 (m, 10H), 5.23 & 5.3 (2s, 2H), 6.

6-7.6 (m, 15H)。

質量スペクトル (FAB) 686 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体), 684 ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)。

実施例7

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) プチル) - スピロ (インドリン-3, 4' - ピペリジン)

10 mL のエタノール及び0.8 mL の酢酸 (HOAc) 中の1.23 g (1.8 mmol) の1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - ((3, 5-ジメチルベンゾイル (メチルアミノ)) プチル) - 1-ベンジルオキシカルボニル-スピロ (インドリン-3, 4' - ピペリジン) (実施例6) 溶液に、0.15 g の10% Pd/C を添加した。得られた混合物を Parr 装置で20時間水素化した。触媒を濾過し、EtOH で洗浄した。合

わせた濾液を真空濃縮し、残留物を CH_2Cl_2 に溶解した。 CH_2Cl_2 溶液を希 (約0.5 N) NaOH 及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で濾過して脱水した。濾液を濃縮すると、1.03 g (定量) の表題化合物が泡状体として得られた。これを精製せずに次の反応で使用した。

^1H NMR (CDCl_3 , アミド回転異性体であり、ラインが幅広になったため ppm 範囲を示す) δ 1.6-2.45 (m, 10H), 2.27 (s, 6H), 2.6-3.9 (m, 10H), 6.5-7.5 (m, 10H)。

質量スペクトル (FAB) 552 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体), 550 ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)。

実施例8

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) プチル) - 1-アセチル-スピロ (インドリン-3, 4' - ピペリジン)

塩化アセチル (16 μL) を、30 mL のピリジンを含む4 mL の CH_2Cl_2 中の0.1 g (0.18 mmol) の1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロ

ロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) (メチルア

ミノ)) ブチル) - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) (実施例7)
 溶液に添加した。2時間攪拌した後に、反応混合物をCH₂Cl₂で希釈し、飽和
 NaHCO₃、水、ブラインで洗浄し、脱水した。濾液を濃縮した後の残留物を
 、5% Et₃N / EtOAcを溶離剤として用いるprep TLCで精製すると
 、90mg (84%)の表題化合物が得られた。

¹H NMR (CDCl₃, アミド回転異性体であり、ラインが幅広になったため
 ppm範囲を示す) δ 1.55 - 2.5 (m, 10H), 2.22 (s, 3H)
 , 2.27 (s, 6H), 2.6 - 3.9 (m, 10H), 6.6 - 7.5 (m
 , 9H), 8.17 (d, 1H, J = 12Hz)。

質量スペクトル (FAB) 594 (³⁷Cl + ³⁵Cl 同位体), 592 (³⁵Cl +
³⁵Cl 同位体)。

前記手順で塩化アセチルを適切なアシル化剤に代えて、以下の類似体を製造し
 た。

1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5
 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - プロピオニル - スピ
 ロ (インドリ

ン - 3, 4' - ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) 608 (³⁷Cl + ³⁵Cl 同位体), 606 (³⁵Cl +
³⁵Cl 同位体)。

1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5
 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - ホルミル - スピロ (イ
 ンドリン - 3, 4' - ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) 580 (³⁷Cl + ³⁵Cl 同位体), 578 (³⁵Cl +
³⁵Cl 同位体)。

1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5
 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - t - ブチルカルボニ

ルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) 636 (^{37}Cl + ^{35}Cl 同位体), 634 (^{35}Cl + ^{35}Cl 同位体)。

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-メチルアミノカルボニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) 609 (M+H, ^{37}Cl + ^{35}Cl

1 同位体), 607 (M+H, ^{35}Cl + ^{35}Cl 同位体)。

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-エトキシカルボニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) 624 (^{37}Cl + ^{35}Cl 同位体), 622 (^{35}Cl + ^{35}Cl 同位体)。

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-エタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) 643 (^{37}Cl + ^{35}Cl 同位体), 641 (^{35}Cl + ^{35}Cl 同位体)。

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-i-プロパンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) 657 (^{37}Cl + ^{35}Cl 同位体), 655 (^{35}Cl + ^{35}Cl 同位体)。

前述の条件下で更に以下の化合物を製造することができ

る:

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル)

—1—アセチルースピロ (インドリン—3, 4'—ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) (CI) 652 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体), 650 ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)。

代替方法 (方法B) を以下に示す:

1'—(3—((S)—(3, 4—ジクロロフェニル))—4—(N—(3, 5—ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル)—1—アセチルースピロ (インドリン—3, 4'—ピペリジン)

1—アセチルースピロ (インドリン—3, 4'—ピペリジン)

氷浴中で冷却して温度を 0~5℃ に維持しながら、33 mL の CH_2Cl_2 及び 3.2 mL (23.2 mmol) の Et_3N 中の 5.35 g (16.6 mmol) の 1'—ベンジルオキシカルボニルースピロ (インドリン—3, 4'—ピペリジン) 溶液に塩化アセチル (1.4 mL, 19.9 mmol) を添加した。10 分後、氷浴を除去し、反応

物を 30 分間攪拌した。攪拌終了後、TLC が完全な反応を示した。溶液を CH_2Cl_2 で希釈し、水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。濾液を濃縮して濃厚油状物とし、この油状物を 40 mL の EtOH に溶解した。酢酸 (3 mL) 及び 0.8 g の 10% Pd/C を前記溶液に添加し、得られた混合物を Parr 装置で 3 時間水素化した。触媒を濾過し、 EtOAc で洗浄し、合わせた濾液を濃縮した。残留物番 CH_2Cl_2 と水との間に分配させ、水性層が塩基性になるまでこの混合物に 2N NaOH を添加した。層を分離し、水性層を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾液を濃縮すると、次の反応で使用するのに十分な純度の表題化合物 2.93 g (77%) が得られた。

1'—(3—((S)—(3, 4—ジクロロフェニル))—4—(N—(3, 5—ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル)—1—アセチルースピロ (インドリン—3, 4'—ピペリジン)

0.284 g (0.75 mmol) の 3—((S)—(3, 4—ジクロロフェニル))—4—(N—(3, 5—ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブタ

ナル（実

施例5)の2mLのMeOH溶液に、0.166g(0.72mmol)の1-アセチルースピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)と、0.5gの粉末状4Åモレキュラーシーブと、10滴(約0.1mL)の酢酸とを加えた。混合物を1.5時間攪拌した後に、0.189g(3mmol)のNaCNBH₃の3mLのTHF溶液を添加した。ガス発生が幾らか観察された。30分後にTLCにより反応が完全であれば、混合物をセライトパッドで濾過し、反応フラスコとパッドをMeOHで濯いだ。濾液を約3mLに濃縮し、残留物をEtOAcで希釈した。EtOAc溶液を水、ブラキンで洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。濾液を濃縮し、50%EtOAc-ヘキサン、次いで2%Et₃N-EtOAc、最後に93:5:2のEtOAc-MeOH-Et₃Nを用いるフラッシュカラムのクロマトグラフィーで残留物を処理して、0.317g(74%)の表題化合物を白色泡状体として単離した。

実施例9

1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(3,5-ジメチルベンゾイル(メチルアミノ))ブチル)-1'-メチル-1-メタンスルホニルースピロ

(インドリン-3,4'-ピペリジニウム) ヨージド

5滴のMeOH中の53mg(0.084mmol)の1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(3,5-ジメチルベンゾイル(メチルアミノ))ブチル)-1-メタンスルホニルースピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)溶液を、1mLのエーテルで希釈し、0.5mLのヨウ化メチルを添加した。反応混合物を一晩攪拌すると、固体が生成した。黄色がかった固体が沈降し、上清を除去した。固体をエーテルで洗浄し、脱水すると、51mg(78%)の表題化合物が得られた。

実施例10

1'-(3-(S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(N-(R又はS))

— (3-メチルベンゾイル) (メチルアミノ) ペンチル) — 1-メタンスルホ
ニル—スピロ (インドリン—3, 4'—ピペリジン)

工程1: N-メトキシ-N-メチル-2-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテンアミド

306 mg (1.25 mmol) の (2S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン酸 (Hale, J. J.; Finke, P. E.; MacCos, M. B i

oorganic & Medicinal Chemistry Letters 1993, 3, 319-322の手順で製造) 及び202 mg (1.50 mmol) の1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物の10 mLの塩化メチレン混合物を0℃に冷却し、287 mg (1.50 mmol) の1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドで処理した。冷却浴を除去し、45分後に、366 mg (3.75 mmol) のN, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩及び522 μ l (3.75 mmol) のトリエチルアミンの10 mLの塩化メチレン溶液をカニューレで添加した。次いで、この混合物を22℃で4時間攪拌し、次いで10 mLの水で反応停止させ、8 mLの塩化メチレンで希釈した。層を分離し、水性層を塩化メチレン (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を10 mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空濃縮した。1:9 v/vの酢酸エチル/ヘキサンを溶離剤として用いる75 gのシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで、319 mg (89%) の表題化合物を透明油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.40

(ペンテット (pentet), 1H), 2.75 (ペンテット, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.99-4.01 (m, 1H), 4.96-5.05 (m, 2H), 5.63-5.70 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.41 (d, 1H)。

質量スペクトル (FAB): m/z 290 ($\text{M}+\text{H}$, $^{37}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体, 5

0%), 288 (M+H, $^{37}\text{Cl} + ^{37}\text{Cl}$ 同位体, 100%)。

工程2: 3-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-5-ヘキセン-2-オン

319mg (1.11mmol) のN-メトキシ-N-メチル-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ペンテンアミド(前記工程1)の10mLの乾燥テトラヒドロフラン溶液を-70℃に冷却し、1.0mL (1.40mmol) のメチルリチウムで処理し、-70℃~-40℃で撹拌した。3時間後、反応を5mLの水で停止させ、10mLの酢酸エチルで希釈した。層を分離し、有機層を水(3×10mL)で洗浄した。水性層を10mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を10mLの飽和

塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空濃縮した。1:3 v/vの酢酸エチル/ヘキサンを溶離剤として用いる44gのシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで、250mg (93%)の表題化合物を透明油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.07 (s, 3H), 2.36 (ペンテット, 1H), 2.72 (ペンテット, 1H), 3.64 (t, 1H), 4.95-5.01 (m, 2H), 5.55-5.65 (m, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.39 (d, 1H)。

質量スペクトル (FAB): m/z 245 (M+H, $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体, 30%), 243 (M+H, $^{37}\text{Cl} + ^{37}\text{Cl}$ 同位体, 50%), 155 (60%), 119 (100%)。

工程3: N-メチル-3-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-5-ヘキセン-2-(RS)-アミン

102mg (0.42mmol) の3-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-5-ヘキセン-2-オン(前記

工程2)、170mg (2.52mmol) のメチルアミン塩酸塩及び234 μ l (1.68mmol) のトリエチルアミンの4.0mLのメタノール混合物を

、16 mg (0.25 mmol) のシアノホウ水素化ナトリウムで処理し、22℃で20時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液(1.0 mL)を添加し、得られた乳白色混合物を5.0 mLの酢酸エチル及び5.0 mLの水で希釈した。層分離し、有機層を水(3×5 mL)で洗浄した。水性層を10 mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を10 mLの飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空濃縮した。10:1 v/vのエーテル/ヘキサンを溶離剤として用いる42 gのシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより、R_fの高い異性体(異性体A) 64 mg及びR_fの低い異性体(異性体B) 22 mgが共に黄色油状物として得られた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ; 異性体A : δ 1.04 (d, 3H), 2.29–2.35 (m, 4H), 2.50–2.68 (m, 3H), 4.86–4.95 (m, 2H), 5.48–5.56 (m, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.34 (d,

1H) ; 異性体B : δ 0.86 (d, 3H), 2.32–2.50 (m, 4H), 2.51–2.53 (m, 1H), 2.68–2.73 (m, 2H), 4.88–4.98 (m, 2H), 5.54–5.61 (m, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.33 (d, 1H)。

質量スペクトル(異性体A) (FAB) : m/z 260 (M+H, ³⁷Cl + ³⁵Cl 同位体, 70%), 258 (M+H, ³⁵Cl + ³⁵Cl 同位体, 100%)。

工程4 : N-メチル-N-t-ブトキシカルボニル-3-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-5-ヘキセン-2-(RS)-アミン

1.1 g (4.1 mmol) のN-メチル-(3-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-5-ヘキセン-2-(R又はS)-アミン(前記工程3の異性体B)の10 mLの乾燥塩化メチレン溶液を0℃に冷却し、690 μl (5.0 mmol)のトリエチルアミン及び1.2 g (5.3 mmol)のジ-t-ブチルジカーボネートで処理した。冷却浴を除去し、反応物を22℃で20時間攪拌した。10 mLの水で反応を停止させ、25 mLの塩化メチレンで

希釈した。層分離し、水性層を塩化メチレン ($2 \times 10 \text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層を 15 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空濃縮した。 $1:3 \text{ v/v}$ の酢酸エチル/ヘキサンを溶離剤として用いる 72 g のシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより、 1.4 g (95%) の表題化合物が黄色油状物として得られた。

^1H NMR (400 MHz , CDCl_3 , アミド回転異性体であり、ラインが幅広になったため範囲を示す) δ $1.24-5.70$ (22 H), $6.88-7.40$ (3 H), 1.50 (s, 3 H , N-CH_3)。

質量スペクトル (FAB) : m/z 358 ($\text{M}+\text{H}$, $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体, 30%), 302 (100%)。

工程5: N-メチル-N-t-ブトキシカルボニル-3-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(RS)-アミノペンタナール

1.4 g (3.9 mmol) の N-メチル-N-t-ブトキシカルボニル-3-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-5-ヘキセン-2-(RS)-アミン (前記工程4) の 20 mL の $2:1:1 \text{ v/v/v}$ アセトン/t-ブ

タノール/水の溶液を、 30 mg (0.12 mmol) の四酸化オスミウムで処理した。5分後、 691 mg (5.90 mmol) の N-メチルモルホリン N-オキシドを添加し、得られた混合物を 22°C で4時間攪拌した。反応を 491 mg の重亜硫酸ナトリウムで停止させ、元の容量の 25% まで真空濃縮した。残留物を 20 mL の塩化メチレンと 10 mL の水との間に分配させ、層分離した。水性層を塩化メチレン ($2 \times 10 \text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空濃縮した。

未精製ジオールの 24 mL の $3:1 \text{ v/v}$ テトラヒドロフラン/水の溶液を、 1.1 g (5.1 mmol) の過ヨウ素酸ナトリウムで処理し、 22°C で20時間攪拌した。反応混合物を 20 mL のエチルエーテルと 10 mL の水との間に分配させ、層分離した。有機層を水 ($2 \times 15 \text{ mL}$) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空濃縮した。 $4:1 \text{ v/v}$ のエチルエーテル/ヘキサンを溶離剤として用いる 68 g のシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによ

り、R f の高い異性体（異性体A）372mg及びR f の低い異性体（異性体B）879mgが共に

黄色油状物として得られた。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 異性体B: δ 1.19–1.34 (m, 13H), 2.45 (s, 3H, N-CH₃), 2.68–2.81 (m, 2H), 3.28–3.34 (m, 1H), 4.20–4.50 (m, 1H), 6.98–7.32 (m, 3H), 9.60 (s, 1H, -CHO)。

質量スペクトル（異性体B）(FAB): m/z 360 (M+H, $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 1同位体, 20%), 242 (100%)。

工程6: 1' - (3 - (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (N - (R又はS) - (t - ブトキシカルボニル) (メチルアミノ)) ペンチル) - 1 - メタンスルホニル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

217mg (0.60mmol) のN-メチル-N-t-ブトキシカルボニル-3-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(RS)-アミノペンタナール（前記工程5）及び262mg (0.86mmol) の1-メタンスルホニル-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

塩酸塩の13mLのメタノール混合物を、115mg (1.83mmol) のシアノホウ水素化ナトリウムで処理し、22℃で20時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム溶液 (1.0mL) を添加し、得られた乳白色混合物を元の容量の50%まで濃縮した。残留物を25mLの酢酸エチルと15mLの水との間に分配させ、層分離した。有機層を水 (3×10mL) で洗浄した。水性層を20mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を15mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空濃縮した。5:95 v/vのメタノール/塩化メチレンを溶離剤として用いる42gのシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより、329mg (89%) の表題化合物を白色泡状体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , アミド回転異性体であり、ラインが幅

広になったため範囲を示す) δ 1.20-2.90 (31H), 3.74 (s, 3H, N-SO₂CH₃), 7.05-7.41 (m, 8H)。

質量スペクトル (FAB) : m/z 612 (M+H, ³⁷Cl + ³⁵Cl 同位体, 70%), 610 (M+H, ³⁷Cl + ³⁵Cl 同位体, 100%)。

工程7: 1' - (3 - (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (N - (R又はS) - (メチルアミノ))ペンチル) - 1-メタンスルホニル
-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

329 g (0.54 mmol) の 1' - (3 - (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (N - (R又はS) - (t-ブトキシカルボニル) (メチルアミノ))ペンチル) - 1-メタンスルホニルスピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) (前記工程6) の 8.0 mL の乾燥塩化メチレン溶液 (0℃) に、117 μ l (1.1 mmol) のアニソール及び 2.0 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。冷却浴を除去し、反応物を 22℃ で 20 分間攪拌した。反応物を真空濃縮した。残留物を 10 mL の塩化メチレンと 5.0 mL の水との間に分配させた。有機層を 2N NaOH (3×5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空濃縮した。5:95:0.5 v/v/v のメタノール/塩化メチレン/水酸化アンモニウムを溶離剤として用いる 42 g のシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより、221 mg (80%) の表題化合物を透明油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.05 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 1.62-2.85 (m, 17H), 2.30 (s, 3H, N-CH₃), 7.03-7.37 (m, 7H)。

質量スペクトル (FAB) : m/z 512 (M+H, ³⁷Cl + ³⁵Cl 同位体, 70%), 510 (M+H, ³⁷Cl + ³⁷Cl 同位体, 100%)。

工程8: 1' - (3 - (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (N - (R又はS) - (3-メチルベンゾイル) (メチルアミノ))ペンチル
-1-メタンスルホニルスピロ (インドリン-3, 4'-ピペリ

ジン)

実施例3の工程(B)と同じ手順を用い、3, 5-ジメチルベンゾイルクロライドをm-トルオイルクロライドに代えて、1'-(3-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(R又はS)-(メチルアミノ)ペンチル)-1-メタンスルホニルースピロ(インドリン-3, 4'-ピペリジン)(前記工程7)から表題化合物を製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , アミド回転異性体であり、ラインが幅広になったため範囲を示す) δ 1.

4.2 (δ , 3H, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.60-2.30 (16H), 2.54 (s, 3H, Ph-CH_3), 2.87 (s, 3H, N-CH_3), 3.74 (s, 3H, $\text{N-SO}_2\text{CH}_3$), 7.05-7.79 (m, 11H)。

質量スペクトル (FAB): m/z 630 ($\text{M}+\text{H}$, $^{37}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体, 70%), 628 ($\text{M}+\text{H}$, $^{37}\text{Cl}+^{37}\text{Cl}$ 同位体, 100%)。

実施例11

1'-(3-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(N-(R又はS)-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル)(メチルアミノ))ペンチル)-1-メタンスルホニルースピロ(インドリン-3, 4'-ピペリジン)

実施例3の工程(B)と同じ手順を用い、3, 5-ジメチルベンゾイルクロライドを3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロライドに代えて、1'-(3-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(R又はS)-(メチルアミノ)ペンチル)-1-メタンスルホニルースピロ(インドリン-3, 4'-ピペリジン)(前記実施例1、工程7)から表題化合物を製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , アミド回転異性体であり、ラインが幅広になったため範囲を示す) δ 1.38-3.00 (22H), 3.74 (s, 3H, $\text{N-SO}_2\text{CH}_3$), 6.40-7.41 (m, 10H)。

質量スペクトル (FAB): m/z 752 ($\text{M}+\text{H}$, $^{37}\text{Cl}+^{35}\text{Cl}$ 同位体, 40%), 750 ($\text{M}+\text{H}$, $^{37}\text{Cl}+^{37}\text{Cl}$ 同位体, 60%), 241 (100%)

）。

実施例 12

1' - (3 - (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (R又はS) - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ペンチル) - 1-メタンスルホニル-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

実施例3の工程(B)と同じ手順を用い、1' - (3 - (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (R又はS) - (メチルアミノ) ペンチル) - 1-メタンスルホニル-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) (前記実施例1、工程7) から表題化合物を製造した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , アミド回転異性体であり、ラインが幅広になったため範囲を示す) δ 1.37-2.86 (28H), 3.74 (s, 3H, N-S

O_2CH_3), 6.24-7.41 (m, 10H)。

質量スペクトル (FAB): m/z 642 (M+H, $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体, 70%), 644 (M+H, $^{37}\text{Cl} + ^{37}\text{Cl}$ 同位体, 100%)。

実施例 13

(1' - (3 - (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (R又はS) - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ペンチル) - 1-メタンスルホニル-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

実施例3の工程(B)と同じ手順を用い、3, 5-ジメチルベンゾイルクロライドを3, 5-ジクロロベンゾイルクロライドに代えて、1' - (3 - (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (R又はS) - (メチルアミノ) ペンチル) - 1-メタンスルホニル-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) (前記実施例1、工程7) から表題化合物を製造した。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , アミド回転異性体であり、ラインが幅広になったため範囲を示す) δ 1.38-2.93 (22H), 3.73 (s, 3H, N- SO_2CH_3), 6.53-7.42 (m, 10H)。

質量スペクトル (FAB) : m/z 684 ($M+H$, $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体, 70%), 686 ($M+H$, $^{37}\text{Cl} + ^{37}\text{Cl}$ 同位体, 100%)。

実施例 14

1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3 - プロモ - 5 - メチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メタンスルホニル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

工程 A : 3 - プロモ - 5 - メチル安息香酸

22 mL の MeCN 及び 50 mL の水中の 0.38 g (1.44 mmol) の 3 - プロモ - 5 - メチルベンジルブロマイド (3, 5 - ジメチルプロモベンゼンを NBS 臭素化して製造) 溶液に、7.8 mL (28.8 mmol) の水性次亜塩素酸ナトリウム (13% 活性 Cl) を添加した。この混合物を超音波洗浄浴で 14 時間放置した。反応物を HCl で pH 3 に酸性化し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。濾液を濃縮し、残留物、即ち所望の酸とアルデヒドとの混合物を 3 mL のアセトンに溶解した。橙色が残存するまでこの溶液を 6 N ジョーンズ試薬で処理した。20 分間攪拌

した後に、数滴の $i\text{-PrOH}$ を添加して過剰試薬を破壊した。溶液を水で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した。 CH_2Cl_2 層をブラインで洗浄し、脱水し、濾液を濃縮した。0.5 : 30 : 69.5 の HOAc - EtOAc - ヘキサンを用いる prepTLC で残留物を精製して、0.14 g (45%) の 3 - プロモ - 5 - メチル安息香酸を単離した。

工程 B : 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3 - プロモ - 5 - メチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メタンスルホニル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

実施例 3 の工程 (B) の手順によるアシル化反応で 3 - プロモ - 5 - メチル安息香酸を用いて、表題化合物を得た。

質量スペクトル (CI) 696 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体), 694 ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)。

実施例 15

1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル - 1 - (2 - アミノアセチル) - スピロ

(インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

65 mg (0.31 mmol) のカルボベンジルオキシグリシンの 3 mL の CH_2Cl_2 溶液を、82 mg (0.41 mmol) の 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド、56 mg (0.41 mmol) の 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール及び 42 mg (0.41 mmol) の N-メチルモルホリンで処理した。10 分後、123 mg (0.21 mmol) の 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) (実施例 7) を添加し、反応物を 2 時間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、水、ブラインで洗浄し、脱水し、濃縮して 0.184 g の残留物を得た。10 滴の HOAc 中の残留物を 3 mL の EtOH に溶解し、この溶液を Parr 装置で 16 時間水素化した。触媒を濾過し、 EtOAc で洗浄した。濾液を 10% Na_2CO_3 、ブラインで洗浄し、濃縮した。30% MeOH-EtOAc を用いる prep TLC で残留物を精製すると、80 mg (59%) の表題化合物が得られた。

質量スペクトル (CI) 651 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体), 649 ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)。

実施例 16

1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メチル - スピロ (インドール - 2 - オン - 3, 4' - ピペリジン)

工程 A: 1, 1' - ジメチル - スピロ (インドール - 2 - オン - 3, 4' - ピペリジン)

氷浴中で冷却しながら、0.1 g (0.68 mmol) のN-メチル-2-オキソインドールの2 mLのTHF溶液を、十分に攪拌した0.14 g (3.4 mmol) のNaHの2 mLのTHF懸濁液に添加した。ガス発生が停止した後に、冷浴を除去し、混合物を50℃の浴で更に15分間加熱した。反応物を室温に冷却し、0.68 mLのDMSOを添加すると、更にガス発生が観察された。10分間攪拌した後に、反応混合物を氷浴中で冷却し、0.144 gのメクロレタミン塩酸塩を添加した。この混合物を室温に暖め、一晚攪拌した。翌朝、水で反応を停止させ、EtOAcで抽出した。EtOAc抽出物をブラインで洗

淨し、Na₂SO₄で脱水し、濾過した。濾液を濃縮し、89:10:1のEtOAc-MeOH-Et₃Nを用いるprep TLCで残留物を精製すると、25 mg (15%) の表題化合物が得られた。

工程B: 1-メチルスピロ (インドール-2-オン-3, 4'-ピペリジン)

25 mg (0.11 mmol) の1, 1'-ジメチルスピロ (インドール-2-オン-3, 4'-ピペリジン) (前記工程A) の1 mLの乾燥ジクロロエタン溶液を、乾燥N₂雰囲気下で、0.023 mL (0.22 mmol) の1-クロロエチルクロロホルメート (ACECI) で処理した。室温で30分後、溶液を50℃の浴で30分間維持した。反応混合物を室温に冷却し、2 mLのMeOHを添加し、60℃に再加熱した。30分後、溶液を冷却し、真空濃縮した。残留物を水とEtOAcとの間に分配させ、1N NaOHを添加して水性相をpH 9に調整した。層分離し、合わせたEtOAc溶液をブラインで洗浄し、脱水した。濾液を濃縮すると、34 mgの残留物が得られた。これは所望の化合物と出発材料との混合物であったが、次の反応で使用するには十分の純度であった。

工程C: 1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(N-(3,5-ジメチルベンゾイル)(メチルアミノ)ブチル)-1-メチルスピロ (インドール-2-オン-3, 4'-ピペリジン))

実施例8の方法Bの手順に従って、49 mg (0.13 mmol) の3-((

S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (N - (3, 5-ジメチルベンゾイル)メチルアミノ)ブタナール(実施例5)を、34mgの不純な1-メチル-スピロ(インドール-2-オン-3, 4'-ピペリジン)(工程B)と反応させ、prepTLCで精製すると、32mgの表題化合物が得られた。

質量スペクトル(CI) 580 (^{37}Cl + ^{35}Cl 同位体), 578 (^{35}Cl + ^{35}Cl 同位体)。

実施例 17

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (N - (3, 5-ジクロロベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-メチル-スピロ(イソインドール-1-オン-3, 4'-ピペリジン)

質量スペクトル(CI) 622 (^{37}Cl + ^{35}Cl 同位体),

620 (^{35}Cl + ^{35}Cl 同位体)。

実施例 18

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (N - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - スピロ(2-オキソ-テトラヒドロキノリン-4, 4'-ピペリジン)

工程A: 1' - トリフルオロアセチル-スピロ(1-インダノン-3, 4'-ピペリジン)

冷トリフルオロ酢酸(15mL)及び0.6mLのアニソールを、2g(6.6mmol)の1'-t-ブトキシカルボニル-スピロ(1-インダノン-3, 4'-ピペリジン)に添加し、得られた溶液を氷浴中で1時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残留物を CH_2Cl_2 と0.5N NaOHと中間に分配させた。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。橙色の残留油状物を10mLの CH_2Cl_2 に溶解し、1.92mL(13.7mmol)の Et_3N 、1mL(7.1mmol)のトリフルオロ酢酸無水物及び3個のDMA・P結晶を添加した。4時間攪拌した後に、反応混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、水、ブラインで洗浄し、脱水した。溶液を濾過し、濾液を

濃縮すると、所望の生成物 2.0 g (定量) が固体として得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.65 (d, 2H, $J=14\text{ Hz}$), 2.05 (m, 2H), 2.67 (ABq, 2H), 2.89 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 4.11 (d, 1H, $J=14\text{ Hz}$), 4.67 (dt, 1H, $J=14$ 及び 2 Hz), 7.5–7.8 (m, 4H)。

工程B: 1'-トリフルオロアセチルースピロ (2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4, 4'-ピペリジン) 及び 1'-トリフルオロアセチルースピロ (1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-4, 4'-ピペリジン)

温度を 0~5℃に維持 (注意!) しながら、1.2 mL の水及び 6.6 mL の CHCl_3 中の 1.09 g (16.8 mmol) のアジ化ナトリウム混合物に、0.46 mL の濃 H_2SO_4 (36 N) を添加した。10 分後に、冷浴を除去し、反応物を 3 時間攪拌した。攪拌終了後、 CHCl_3 層が水性層から分離した。 HN_3 を含む CHCl_3 層を脱

水し、2 g (6.7 mmol) の 1'-トリフルオロアセチルースピロ (1-インダノン-3, 4'-ピペリジン) (工程A) の 7 mL の CHCl_3 溶液に濾液を添加した。濃 H_2SO_4 (1.8 mL) をこの溶液に添加し、反応物を 30 分間熟成させた。この混合物を 45℃の浴で 45 分間加熱し、次いで室温で 16 時間攪拌した。翌朝、反応混合物を水に注入し、層分離した。水性層を水性 NaOH で中和し、 EtOAc で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、脱水し、濃縮した。50~80% $\text{EtOAc}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を用いて残留物をクロマトグラフィーにかけて、0.34 g (16%) の 1'-トリフルオロアセチルースピロ (2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4, 4'-ピペリジン) 及び 0.13 g の 1'-トリフルオロアセチルースピロ (1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-4, 4'-ピペリジン) を単離した。更には、出発材料のインダノン 0.72 g (36%) を回収した。

^1H NMR (CDCl_3) 異性体 A: δ 1.82 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.75 (ABq, 2H, $J=14\text{ Hz}$), 3.16 (t, 1H), 3

. 46 (t,

1H), 3.9 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 6.8-7.3 (m, 4H), 8.49 (br s, 1H); 異性体B: δ 1.9-2.1 (m, 4H), 3.09 (t, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.61 (ABq, 2H), 3.94 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 6.72 (br s, 1H), 7.3-7.6 (m, 3H), 8.11 (d, 1H)。

工程C: スピロ(2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4, 4'-ピペリジン)

0.3 g (0.97 mmol) の1'-トリフルオロアセチル-スピロ(2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4, 4'-ピペリジン) (工程B) の4 mL のMeOH溶液に、1 mL の水中の0.16 g (2.9 mmol) のKOHを添加した。反応物を16時間攪拌した後にこの溶液を濃縮し、残留物をEtOAcと水との間に分配させた。EtOAc層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮すると、0.16 g (76%) の表題化合物が白色固体として得られた。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.6-2.0 (m, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.95 (m, 4H), 6.7

-7.4 (m, 4H), 8.4 (br s, 1H)。

工程D: 1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(N-(3,5-ジメチルベンゾイル)メチルアミノ)ブチル)-スピロ(2-オキソ-テトラヒドロキノリン-4, 4'-ピペリジン)

3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-((3,5-ジメチルベンゾイル)メチルアミノ)ブタナール (実施例5) を、実施例8の方法Bの手順に従って工程Cで得られたスピロ(2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4, 4'-ピペリジン) で還元的アミノ化して表題化合物を得た。質量スペクトル (CI) 580 (³⁷Cl + ³⁵Cl 同位体), 578 (³⁵Cl + ³⁵Cl 同位体)。

実施例 19

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジクロロベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-メチルースピロ (2-オキソ-テトラヒドロキノリン-4, 4' -ピペリジン)

工程A: 1-メチルースピロ (2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4, 4' -ピペリジン)

0.15 g (0.48 mmol) の1'-トリフルオロアセチルースピロ (2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4, 4' -ピペリジン) (実施例18、工程B) の1.7 mLのDMF溶液に、19 mg (0.77 mmol) の95% NaHを0℃で添加した。15分後、0.063 mL (1 mmol) のヨウ化メチルを添加し、反応物を室温に暖めた。16時間攪拌した後、反応は不完全であり、更に0.015 mLのヨウ化メチルを添加して、溶液を45℃の浴中で加熱した。2時間後、反応物を室温に冷却し、EtOAcと水との間に分配させた。EtOAc層をブラインで洗浄し、脱水し、濾液を濃縮した。33% EtOAc-ヘキサンを用いるprep TLCで残留物

を精製して、1-メチル-1'-トリフルオロアセチルースピロ (2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4, 4' -ピペリジン) を得た。このトリフルオロアセトアミドを実施例55の工程Cに記載のように加水分解すると、71 mg (64%) の表題化合物が得られた。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.61 (d, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.98 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 7.0-7.4 (m, 4H)。

工程B: 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジクロロベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-メチルースピロ (2-オキソ-テトラヒドロキノリン-4, 4' -ピペリジン)

工程Aのアミンを、実施例18の工程Dに記載の3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - ((3, 5-ジクロロベンゾイル) メチルアミノ) ブ

タナールと反応させて、表題化合物を製造した。

質量スペクトル (CI) 636 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体), 634 ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体)。

実施例 20

4-ブロモ-2-(S)-(4-フルオロフェニル)-1-(N-(3,5-ビストリフルオロメチルベンゾイル)メチルアミノ)ブタン

工程 A: 3-(S)-(4-フルオロフェニル)-4-(N-(3,5-ビストリフルオロメチルベンゾイル)メチルアミノ)ブタノール

1. 67 g (3.84 mmol) の 3-((S)-(4-フルオロフェニル)-4-(N-(3,5-ビストリフルオロメチル)ベンゾイル)(メチルアミノ))ブタノール (J. Hale 等, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 1993, 3, 319-322 に記載のように 4-フルオロフェニル酢酸から製造) の 16 mL の無水エタノール溶液 (0℃) を、172 mg (4.55 mmol) のホウ水素化ナトリウムで処理した。室温で 1 時間攪拌した後に、反応を飽和 NH_4Cl で停止させ、酢酸エチルで 2 度抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、脱水し (MgSO_4)、蒸発させて、1.59 g の残留油状物を得た。シリカゲルフラッシュカラム (酢酸エチル:ヘキサンが 30

:70、次いで 50:50) で精製すると、1.21 g (72%) の表題化合物が粘性油状物として得られた。

質量スペクトル (CI/ NH_3) $M+H=438$ 。

工程 B: 4-ブロモ-2-(S)-(4-フルオロフェニル)-1-(N-(3,5-ビストリフルオロメチルベンゾイル)メチルアミノ)ブタン

1. 19 g (2.72 mmol) の 3-(S)-(4-フルオロフェニル)-4-(N-(3,5-ビストリフルオロメチルベンゾイル)メチルアミノ)ブタノールの 20 mL のアセトニトリル溶液に、1.49 g (3.53 mmol) の二臭化トリフェニルホスフィンを追加した。1.5 時間後、反応物を酢酸エチル

と水との間に分配させた。有機層をブラインで洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濃縮すると、2.33 gの未精製白色固体が得られた。シリカゲルフラッシュカラム (酢酸エチル：ヘキサンが30：70) で精製すると、所望の臭化物944 mg (69%) が粘性油状物として得られた。

質量スペクトル (CI/NH_3) $\text{M}+\text{H}=500, 502$ ($^{79,81}\text{Br}$ 同位体)。

実施例 21

1' - (3 - (S) - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) プチル) - 1 - アセチルースピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

実施例 20 の工程 B で製造した臭化物 40 mg (0.08 mmol) 及び 0.21 ul (0.12 mmol) の N, N - ジイソプロピルエチルアミンを含む 0.5 mL のアセトニトリルに、37 mg (0.16 mmol) の 1 - アセチルースピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) を添加した。残留混合物をきつく蓋をしたバイアル中にて、50℃で4日間加熱した。溶媒を蒸発させ、1000 μ シリカゲル p r e p プレート (酢酸エチル：メタノール：トリエチルアミンが93：5：2) で残留物を精製すると、46.6 mg (90%) の表題化合物が白色泡状体として得られた。

質量スペクトル (CI/NH_3) $\text{M}+\text{H}=650$ 。

実施例 20 に記載のように対応するフェニル酢酸から製造した必要な臭化物と、必要な 1 - 置換ースピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) を出発材料として、実施例 21 の方法で実施例 22 ~ 26 の化合物を製造した。

実施例 22

1' - (3 - (S) - (3 - クロロフェニル) - 4 - (N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) プチル) - 1 - アセチルースピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

質量スペクトル (CI/NH_3) $\text{M}+\text{H}=666, 668$ ($^{35,37}\text{Cl}$ - 同位体)。

実施例 2 3

1' - (3 - (S) - (4 - クロロフェニル) - 4 - (N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - アセチル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

質量スペクトル (CI / NH₃) M + H = 666, 668 (³⁵, ³⁷Cl - 同位体)

。

実施例 2 4

1' - (3 - (S) - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - (N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - アセチル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

質量スペクトル (CI / NH₃) M + H = 668。

実施例 2 5

1' - (3 - (S) - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - (N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メタン - スルホニル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

質量スペクトル (CI / NH₃) M + H = 712。

実施例 2 6

1' - (3 - (RS) - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - (N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メタン - スルホニル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

質量スペクトル (CI / NH₃) M + H = 736, 738 (³⁵, ³⁷Cl - 同位体)

。

実施例 2 7

1' - (3 - (S) - (4 - クロロフェニル) - 4 - (N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (2, 3 - ジヒドロベンゾチオフェン - 3, 4' - ピペリジン)

4 - プロモ - 2 - (S) - (4 - クロロフェニル) - 1 - (N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンゾイル)

メチルアミノ) ブタン及びスピロ (2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-3, 4'-ピペリジン) 塩酸塩から実施例21の方法で表題化合物を製造した。但し、3当量のジイソプロピルエチルアミンを使用した。

質量スペクトル (CI/NH₃) M+H=641, 643 (^{35,37}Cl-同位体)

。

実施例28

1' - (3 - (RS) - (4 - ピリジル) - 4 - (N - (3, 5 - ビストリフル
オロメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) プチル) - 1 - アセチル - スピロ (イン
ドリン - 3, 4' - ピペリジン)

(J. Hale等, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 1993, 3, 319-322に記載する方法で4-ピリジル酢酸から製造した) 3 - (S) - (4 - ピリジル) - 4 - (N - (3, 5 - ビストリフルオロメチルベンゾイル) メチルアミノ) ブタナールを出発材料として、実施例2に記載の還元的アミノ化により表題化合物を製造した。
質量スペクトル (CI/NH₃) M+H=633。

実施例29

1' - (3 - (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (N - (3, 5 - ジ
メチルベンゾイル) (エチルアミノ)) プチル) - 1 - メタン - スルホニル - スピ
ロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

工程A: 4 - プロモ - 2 - (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - (N
- 3, 5 - ジメチルベンゾイル) メチルアミノ) ブタン

(J. Hale等が (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 1993, 3, 319-322に) 記載する方法で、中間体アミド生成のためにメチルアミンよりもむしろエチルアミンを用いて、3, 4 - ジクロロフェニル酢酸から製造した) 3 - (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) エチルアミノ) ブタナールを出発材料とし、実施例20の工程A及びBの方法で表題化合物を製造した。

質量スペクトル (CI/NH₃) M=454, 456 (^{79,81}Br 同位体)。

工程B: 1' - (3 - (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) (エチルアミノ)) プチル) - 1 - メ

タンスルホニルースピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)
- ピペリジン)

工程Aで製造した臭化物及び1-アセチルースピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) から、実施例21に記載の方法により、表題化合物を製造した。

質量スペクトル (CI/NH₃) M+H=641, 643 (^{35,37}Cl 同位体)。

実施例30

5-フルオロースピロ (2, 3-ジヒドロベンゾフラン - 3, 4' - ピペリジン)
塩酸塩

工程1) 4 - (2, 5-ジフルオロフェニル) - 4-メトキシカルボニル - 1
-メチルピペリジン

DMSO (15 mL) 及びTHF (50 mL) 中の2, 5-ジフルオロフェニル酢酸メチル (4.8 g, 26 mmol) 及びメクロレタミン塩酸塩 (5.0 g, 26 mmol) (0℃) を、NaH (2.5 g, 104 mmol) で注意しながら処理した。反応物を1時間かけて徐々に還流温度に加熱し、更に1時間還流した。反応物を0℃に冷却し、6N HCl (25 mL) をゆっくり添加した。
反応

物を1N HCl (200 mL) で希釈し、ヘキサン (200 mL) で洗浄した。水性層を0℃に冷却し、固体K₂CO₃でpH12に調整した。生成物を酢酸エチル (200 mL) で抽出し、ブライン (100 mL) で洗浄し、脱水し (Mg SO₄)、濃縮すると、4.1 g (59%) の表題化合物が油状物として得られた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (dq, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.78 (ddd, 1H), 6.69 (少量NMeインバートマー (invertomer), dm), 6.59 (少量NMeインバートマー, dd), 3

6.9 (s, 3H), 3.80 (少量インバートマー, s), 2.71 (d, 2H), 2.48 (d, 2H), 2.38 (t, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.10 (t, 2H) ppm。

工程2) 4-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシメチル-1-メチルピペリジン

EtOH (5.1 mL, 86 mmol) をグライム (82 mL, 41 mmol) 中 0.5 M LiAlH₄ に 0℃ で添加した。グライム (4 mL) 中 4-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-メトキシカルボニル-1-メチルピ

ペリジン (3.45 g, 12.8 mmol) を添加した。飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液 (50 mL) をセライト (10 g) と共に添加し、この混合物を室温で1時間機械撹拌した。スラリーを濾過し、有機層を 1 N HCl で抽出した。HCl を EtOAc で洗浄し、次いで 3 N NaOH で塩基性にした。生成物を CH₂Cl₂ で抽出し、20% ブラインで洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濃縮して未精製固体を得た。これを再結晶化すると (EtOAc)、1.46 g (52%) の表題化合物が無色結晶として得られた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (dt, 1H, J = 7, 9 Hz), 6.88 (ddd, 1H, J = 3, 9, 9 Hz), 6.81 (ddd, J = 3, 9, 13 Hz), 3.76 (s, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.96 (t, 2H, J = 5 Hz) ppm。

工程3) 5-フルオロ-1'-メチルスピロ(2,3-ジヒドロベンゾフラン)-3,4'-ピペリジン

NaH (158 mg, 6.56 mmol) を、DMF

(20 mL) 中の 4-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシメチル-1-メチルピペリジン (1.45 g, 6.56 mmol) に添加した。スラリーを 90℃ に 6 時間加熱した。反応物をヘキサン (200 mL) で希釈し、水 (200 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濃縮す

ると、1.21 g (92%) の表題化合物が白色結晶質固体として得られた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.98 (dd, 1H), 6.54 (dt, 1H), 6.48 (dd, 1H), 4.37 (s, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.97 (4H, ペンチュプレット), 1.71 (m, 2H) ppm。

工程4) 5-フルオロースピロ(2, 3-ジヒドロベンゾフラン)-3, 4'-
-ピペリジン) 塩酸塩

室温の、1, 2-ジクロロエタン (12 mL) 中5-フルオロ-1'-メチル
-スピロ(2, 3-ジヒドロベンゾフラン)-3, 4'-ピペリジン (1.21
g, 5.48 mmol) を、2-クロロエチルクロロホルメート (1 mL, 9 mmol)
で処理した。白色沈殿物が生成し、反応物を2時間還流させた。MeOH
(12 mL) を添加して、

還流を2時間継続した。反応物を濃縮して、未精製固体とし、これをEtOAc
(5 mL) で摩砕し、濾過すると、1.27 g (95%) の表題化合物が白色結
晶質固体として得られた。

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.12 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.74-7.66 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.26 (d, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.08 (t, 2H), 1.79 (d, 2H) ppm。

実施例8の方法Bに記載の手順に従って、5-フルオロースピロ(2, 3-ジ
ヒドロベンゾフラン-3, 4'-ピペリジン)塩酸塩を3-((S)-(3, 4-
ジクロロフェニル))-4-(N-(t-ブトキシカルボニル)(メチルアミ
ノ))ブタナールと反応させると、1'-((3-((S)-(3, 4-ジクロロ
フェニル))-4-(N-(t-ブトキシカルボニル)(メチルアミノ))ブチ
ル)-5-フルオロースピロ(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3, 4'-ピペ
リジン)が得られた。実施例3の工程A、Bに記載の手順に従ってBOC基を除
去して、ベンズアミドを生成すると、実施例31~36に記載の化合物が得ら

れた：

実施例 3 1

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジクロロベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 5-フルオロースピロ (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3, 4'-ピペリジン)

質量スペクトル (CI) : $m/z = 611$. 2 ($^{35}\text{CI} + ^{35}\text{CI}$ 同位体 + H^+), 613 . 2 ($^{37}\text{CI} + ^{35}\text{CI}$ 同位体 + H^+)。

実施例 3 2

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (4-フルオロ-1-ナフトイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 5-フルオロースピロ (2, 3-ジヒドロベンゾウラン-3, 4'-ピペリジン)

質量スペクトル (CI) : $m/z = 609$. 3 ($^{35}\text{CI} + ^{35}\text{CI}$ 同位体 + H^+), 611 . 3 ($^{37}\text{CI} + ^{35}\text{CI}$ 同位体 + H^+)。

実施例 3 3

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3-クロロベンゾイル) (メチルアミノ)))

ブチル) - 5-フルオロースピロ (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3, 4'-ピペリジン)

質量スペクトル (CI) : $m/z = 575$. 2 ($^{35}\text{CI} + ^{35}\text{CI}$ 同位体 + H^+), 577 . 2 ($^{37}\text{CI} + ^{35}\text{CI}$ 同位体 + H^+), 579 . 2 ($^{37}\text{CI} + ^{37}\text{CI}$ 同位体 + H^+)。

実施例 3 4

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 5-フルオロースピロ (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3, 4'-ピペリジン)

質量スペクトル (CI) : $m/z = 569$. 3 ($^{35}\text{CI} + ^{35}\text{CI}$ 同位体 + H^+), 571 . 3 ($^{37}\text{CI} + ^{35}\text{CI}$ 同位体 + H^+)。

実施例 3 5

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3-メチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 5-フルオロスピロ (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3, 4'-ピペリジン)

質量スペクトル (CI) : $m/z = 555.3$ ($^{35}\text{CI} + ^{35}\text{CI}$ 同位体 + H^+)
 557.3 ($^{37}\text{CI} + ^{35}\text{CI}$ 同位

体 + H^+)。

実施例 36

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (ベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 5-フルオロスピロ (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3, 4'-ピペリジン)

質量スペクトル (CI) : $m/z = 541.3$ ($^{35}\text{CI} + ^{35}\text{CI}$ 同位体 + H^+)
 543.3 ($^{37}\text{CI} + ^{35}\text{CI}$ 同位体 + H^+)。

2-フルオロフェニル酢酸メチルを出発材料として、実施例 30 に記載の手順と同様にして、スピロ (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3, 4'-ピペリジン) 塩酸塩を製造した。実施例 8 の工程 B に記載の手順に従って、スピロ (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3, 4'-ピペリジン) 塩酸塩を 3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (t-ブトキシカルボニルメチルアミノ) ブタナールと反応させると、1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (t-ブトキシカルボニル) (メチルアミノ)) ブチルスピロ (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3, 4'-ピペリジン) が得られた。実施例

3 の工程 A、B に記載の手順に従って BOC 基を除去して、ベンズアミドを生成すると、実施例 37 ~ 43 に記載の化合物が得られた：

実施例 37

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (ベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3, 4'-ピペリジン)

質量スペクトル (CI) : $m/z = 523.1$ ($^{35}\text{CI} + ^{35}\text{CI}$ 同位体 + H^+)

実施例 38

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3-メチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3, 4, -ピペリジン)

質量スペクトル (CI) : $m/z = 537.2$ ($^{35}\text{C I} + ^{35}\text{C I}$ 同位体 + H^+), 539.2 ($^{37}\text{C I} + ^{35}\text{C I}$ 同位体 + H^+)。

実施例 39

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル))

- 4 - (N - (3, 5-ジメチルベンゾイル) メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3, 4' -ピペリジン)

質量スペクトル (CI) : $m/z = 551.2$ ($^{35}\text{C I} + ^{35}\text{C I}$ 同位体 + H^+), 553.2 ($^{37}\text{C I} + ^{35}\text{C I}$ 同位体 + H^+)。

実施例 40

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3-クロロベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3, 4' -ピペリジン)

質量スペクトル (CI) : $m/z = 557.0$ ($^{35}\text{C I} + ^{35}\text{C I}$ 同位体 + H^+)

。

実施例 41

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジクロロベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3, 4' -ピペリジン)

質量スペクトル (CI) : $m/z = 591.0$ ($^{35}\text{C I} + ^{35}\text{C I}$ 同位体 + H), 593.1 ($^{37}\text{C I} + ^{35}\text{C I}$ 同位

体 + H^+)。

実施例 42

1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (4 - フ
ルオロ - 1 - ナフトイル) (メチルアミノ)) プチル) - スピロ (2, 3 - ジヒ
ドロベンゾフラン - 3, 4' - ピペリジン)

質量スペクトル (CI) : $m/z = 591.3$ ($^{35}\text{CI} + ^{35}\text{CI}$ 同位体 + H^+)
 $, 593.2$ ($^{37}\text{CI} + ^{35}\text{CI}$ 同位体 + H^+)。

実施例 4 4

1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (t - ブ
トキシカルボニル) (メチルアミノ)) プチル) - スピロ (2, 3 - ジヒドロベ
ンゾチオフェン - 3, 4' - ピペリジン)

工程 1) 1 - t - ブトキシカルボニル - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチレンピペリ
ジン

n - ブチルリチウム (9.57 mL, ヘキサン中 2.45 M, 23.7 mmol) を、 -78°C のジイソプロピルアミン (3.32 mL, 23.7 mmol) の THF (15 mL) 溶液に添加した。 -78°C で 30 分後、THF

(4 mL) 中メチルフェニルスルホキシド (3.32 g, 23.7 mmol) を添加した。この溶液を 0°C に暖め、 -78°C に再冷却した。THF (20 mL) 中 1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリジノン (4.69 g, 23.7 mmol) を添加した。反応物を室温に暖め、固体 NH_4Cl を添加して反応停止させ、真空濃縮し、 H_2O (100 mL) と EtOAc (100 mL) との間に分配させた。有機層を H_2O (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、真空濃縮した。得られた油状物を、カリウム t - ブトキシド (3.4 g, 30 mmol) を含む t - ブタノール (50 mL) 中、 80°C で 2 時間加熱した。固体 NH_4Cl を添加し、反応物を真空濃縮し、 H_2O (100 mL) と EtOAc (100 mL) との間に分配させた。EtOAc をブライン (50 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、真空濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、0 - 50% EtOAc / ヘキサン) で精製すると、4.47 g (79%) の表題化合物が結晶質固体として得られた。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.21 (d, 1H), 4.9

6 (s, 1H), 4.77 (s,

1H), 3.82 (t, 2H), 3.67 (dt, 1H), 2.83 (dt, 1H), 2.77-2.50 (br d, 1H), 2.26 (dt, 1H), 2.01 (ddd, 1H), 1.38 (s, 9H) ppm。

工程2) 1-tert-ブトキシカルボニル-3,4-ジデヒドロ-4-(クロロメチル)ピペリジン

トルエン (120 mL) 及び 2,6-ルチジン (3.1 mL, 26 mmol) 中の 1-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシ-4-メチレンピペリジン (5.329 g, 25.1 mmol) (0℃) に、SOCl₂ (2.0 mL, 26 mmol) を添加した。この反応物を 40℃ で 30 分間加熱し、0℃ に冷却し、0℃ の 1N HCl (100 mL)、0.1N HCl (100 mL)、H₂O (100 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、真空濃縮すると、5.18 g (89%) のアリル位塩化物が黄色油状物として得られた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.78 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.55 (t, 2H, J = 6 Hz), 2.24 (s, 2H), 1.45 (s, 9H) ppm。

工程3) 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-ブロモフェニル)チオメチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン

アリル位塩化物 (330 mg, 1.43 mmol) を、アセトン (10 mL) に溶解し、2-ブロモチオフェノール (172 mL, 1.43 mmol) 及び K₂CO₃ (390 mg, 2.86 mmol) を添加した。反応混合物を 60℃ に 1 時間加熱し、次いでシリカゲル (エーテル) で濾過した。有機層を真空濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、ヘキサン/酢酸エチル 10/1) で精製すると、表題化合物が 84% の収率 (460 mg) で得られた。

工程4) 1'-tert-ブトキシカルボニル-スピロ(2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-3,4'-ピペリジン)

前記工程3の中間付加生成物(450mg, 1.17mmol)をベンゼン(60mL)に溶解し、AIBN(10mg)及び水素化トリブチルスズ(644mL, 2.39mmol)を添加した。この混合物を2時間還流し、濃縮した。残留物をEt₂Oに溶解し、反応溶液が褐色がかった

た色になるまでBr₂を添加した。この褐色がかった室温の溶液にDBU(650mL)を滴下した。得られた不透明溶液をシリカゲルで濾過し、Et₂Oで洗浄した。Et₂O溶液を濃縮し、残留物をラジアルクロマトグラフィー(シリカゲル60、10/1ヘキサン/EtOAc)で精製すると、表題化合物(157mg)が43%の収率で得られた。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.18(d, 7Hz, 1H), 7.12(t, 7Hz, 1H), 7.66(m, 2H), 4.11(m, 2H), 3.30(s, 3H), 2.89(m, 2H), 1.79(m, 4H), 1.47(s, 9H) ppm。

実施例3の工程Aに記載の手順に従ってBOC基を除去し、次いで実施例8の方法Bに記載の手順に従って3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)(メチルアミノ))ブタナールと反応させて、1'-((3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)(メチルアミノ))ブチル)-スピロ(2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-3,4'-ピペリジン))を得た。実施例3の工程A、Bに記載の手順に従ってBOC基を除去し

て、ベンズアミドを生成すると、実施例45、46に記載する化合物が得られた：

実施例45

1'-((3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(N-(3,5-ジメチルベンゾイル)(メチルアミノ))ブチル)-スピロ(2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-3,4'-ピペリジン))

質量スペクトル(CI) : m/z = 567.2 (³⁵CI + ³⁵CI 同位体 + H⁺), 569.2 (³⁷CI + ³⁵CI 同位体 + H⁺)。

実施例 4 6

1' - (3 - ((S) - (4 - クロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (2, 3 - ジヒドロベンゾチオフェン - 3, 4' - ピペリジン)

質量スペクトル (CI) : $m/z = 533$ (^{35}Cl I + ^{35}Cl I 同位体 + H^+), 535 (^{37}Cl I + ^{35}Cl I 同位体 + H^+)。

実施例 4 7

1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (t - ブトキシカルボニル) (メチルアミノ))

) ブチル) - スピロ (2, 3 - ジヒドロベンゾチオフェン - 3, 4' - ピペリジン) - 1 - オキシド

-78℃の CH_2Cl_2 (500 μl) 中 1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (t - ブトキシカルボニル) (メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (2, 3 - ジヒドロベンゾチオフェン - 3, 4' - ピペリジン) (222 mg, 415 μmol) を、m - クロロ過安息香酸 (86 mg, 498 μmol) の CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液で処理した。反応物を0℃の飽和 NaHSO_3 水溶液に注入した。有機層を飽和 NaHSO_3 水溶液 (1 mL)、ブライン (1 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、真空濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、0 - 100% アセトン/ CH_2Cl_2) で精製すると、54.3 mg (24%) の表題化合物が白色泡状体として得られた。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.60 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.48 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.44 (m, 1H), 7.39 (dd, 1H, $J = 2.0, 8.5$ Hz), 7.32 (m, 1H), 7.10 - 7.

04 (回転異性体マルチブレット, 1H), 3.6 - 3.2 (m, 2H), 3.34, 3.32 (一方のジアステレオマーの2つのダブルット, 1H), 3.16, 3.14 (他方のジアステレオマーの2つのダブルット, 1H), 3.1 -

2. 8 (m, 3 H), 2. 75-2. 65 (回転異性体シングレット, 3 H),
2. 3-1. 7 (m, 10 H), 1. 42 (s, 9 H) ppm。

実施例 48

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (4-フル
ロオロ-1-ナフチルメチル) (メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (2, 3-
ジヒドロベンゾチオフェン-3, 4'-ピペリジン) - 1-オキシド

前記実施例 47 に記載の方法で 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (t-ブトキシカルボニル) (メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-3, 4'-ピペリジン) を酸化し、次いで実施例 3 の工程 A、B に記載の手順に従って BOC 基を除去して N-ベンズイル化することにより表題化合物を製造した。

質量スペクトル (CI) : $m/z = 623.1$ ($^{35}\text{CI} +$

^{35}CI 同位体 + H^+)。

実施例 49

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (t-ブ
トキシカルボニル) (メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (2, 3-ジヒドロベ
ンゾチオフェン-3, 4'-ピペリジン) - 1, 1-ジオキシド

0℃の MeOH (0. 8 mL) 中 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (t-ブトキシカルボニル) (メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-3, 4'-ピペリジン) (102 mg, 191 μmol) に、オキソン (Oxone) (176 mg, 287 μmol) 水 (0. 4 mL) 溶液を添加した。室温で 30 分後、反応物をシリカゲルプラグで濾過し、濃縮すると 39. 5 mg (36%) の表題化合物が白色泡状体として得られた。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7. 72 (d, 1 H, $J = 7. 5 \text{ Hz}$), 7. 66 (t, 1 H, $J = 7. 5 \text{ Hz}$), 7. 51 (t, 1 H, $J = 7. 3 \text{ Hz}$), 7. 39 (t, 1 H, $J = 8. 3 \text{ Hz}$), 3. 65-3. 25 (m, 2 H), 3. 38 (s, 2 H), 3. 15-2.

8.5 (m, 3H), 2.76, 2.66 (回転異性体シングレット, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.15-1.95 (m, 3H), 1.95-1.65 (m, 5H), 1.40 (s, 9H) ppm。

実施例 50

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) プチル) - スピロ (2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-3, 4'-ピペリジン) - 1, 1-ジオキシド

(実施例 3 の工程 A, B に記載の手順に従って) 実施例 49 の生成物から BOC 基を除去して、N-ベンゾイル化して表題化合物を製造した。

質量スペクトル (CI) : $m/z = 639.1$ ($^{35}\text{CI} + ^{35}\text{CI}$ 同位体 + H^+)

。

実施例 51

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) プチル) - スピロ (2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-3, 4'-ピペリジン) - 1, 1-ジオキシド

0℃の MeOH (0.1 mL) 中 1' - (3 - ((S)

- (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) プチル) - スピロ (2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-3, 4'-ピペリジン) (10 mg, 20 μmol) に、0.4 M オキソン (75 μL , 30 μmol) 水溶液を添加した。反応物を室温に暖め、一晚攪拌した。反応物を真空濃縮し、1 N NaOH (1 mL) と CH_2Cl_2 との間に分配させた。有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、0-100% アセトン/ CH_2Cl_2) で精製すると、9.0 mg (90%) の表題化合物が透明フィルムとして得られた。

質量スペクトル (CI) : $m/z = 599.1$ ($^{35}\text{CI} + ^{35}\text{CI}$ 同位体 + H^+), 601.1 ($^{37}\text{CI} + ^{35}\text{CI}$ 同位体 + H^+)。

実施例 52

1' - (3 - ((S) - (4-クロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジメ

チルベンゾイル) (メチルアミノ)) プチル) -スピロ (2, 3-ジヒドロベン
ゾチオフェン-3, 4'-ピペリジン) -1, 1-ジオキシド

前記実施例51に記載の手順に従ってこの化合物を製造

した。

質量スペクトル (CI) : $m/z = 567$ ($^{35}\text{CI} + ^{35}\text{CI}$ 同位体 + H^+), 565 ($^{37}\text{CI} + ^{35}\text{CI}$ 同位体 + H^+)。

実施例53

1' - (3 - ((S) - (4-クロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジメ
チルベンゾイル) (メチルアミノ)) プチル) -スピロ (2, 3-ジヒドロベン
ゾチオフェン-3, 4'-ピペリジン) -1-オキシド

0℃のMeOH (1.0 mL) 中1' - (3 - ((S) - (4-クロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) プチル) -スピロ (2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-3, 4'-ピペリジン) (25 mg, $47\ \mu\text{mol}$) に、オキソン (38 mg, $61\ \mu\text{mol}$) の H_2O (1.0 mL) 溶液を添加した。反応物を2分間攪拌し、10%重亜硫酸ナトリウム水溶液で反応停止させた。反応混合物を H_2O (10 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (15 mL) で中和し、 CH_2Cl_2 ($3 \times 25\text{ mL}$) で抽出し、ブライン (10 mL) で洗浄し、脱水し (Na_2SO_4)、真空濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル60、5-8% Me

$\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) で精製すると、25 mg (99%) の無色固体が得られた；
質量スペクトル (CI) : $m/z = 549$ ($^{35}\text{CI} + ^{35}\text{CI}$ 同位体 + H^+), 551 ($^{37}\text{CI} + ^{35}\text{CI}$ 同位体 + H^+)。

実施例54

1' - (3 - (S) - (4-クロロフェニル) - 4 - (N - (3, 5-ビストリ
フルオロメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) プチル) -スピロ (2, 3-ジ
ヒドロベンゾチオフェン-3, 4'-ピペリジン), 1-オキシド

実施例53に記載のオキソン酸化法により表題化合物を製造した。

質量スペクトル (C I / NH₃) : M + H = 657, 659 (³⁵, ³⁷Cl 同位体)

。

実施例 5 5

1' - (3 - (S) - (4 - クロロフェニル) - 4 - (N - (3, 5 - ビストリ
フルオロメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) プチル) - スピロ (2, 3 - ジ
ヒドロベンゾチオフェン - 3, 4' - ピペリジン), 1, 1 - ジオキシド

実施例 5 1 に記載のオキソン酸化法により表題化合物を

製造した。

質量スペクトル (C I / NH₃) : M + H = 673, 675 (³⁵, ³⁷Cl 同位体)

。

フィッシャーのインドール合成で置換フェニルヒドラジン及び 1 - ベンジルオキシカルボニルピペリジン - 4 - カルボキシアルデヒドを用いて、置換インドリンスピロピペリジン誘導体を製造した。位置異性体 (regioisomers) が生成すると、クロマトグラフィー (シリカゲル 60、THF / ヘキサン) により、1' - ベンジルオキシカルボニル - 1 - メタンスルホニル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) 誘導体として分離した。代表的な置換スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジニウム) 塩酸塩の製造を以下に示す：

実施例 5 6

1' - ベンジルオキシカルボニル - 5 - フルオロ - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

4 - フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩 (6.504 g, 40 mmol)、ピペリジン (6.56 ml, 80 mmol)、トルエン (360 mL)、アセトニトリル (40 mL) 及び N - ベンジルカルボキシ - 4 - ピペリジンカルボキシ

アルデヒド (9.88 g, 40 mmol) のスラリーを 0℃ で 1 時間維持した。トリフルオロ酢酸 (18.5 mL, 240 mmol) を添加し、反応物を 60℃ で 20 時間加熱した。反応物を 0℃ に冷却し、メタノール (40 mL) を添加し、次いで NaBH₄ (1.51 g, 40 mmol) を添加した。冷却浴を除去し

、30% NH_4OH 水溶液 (100 mL) を添加した。有機層を分離し、5% NH_4OH 水溶液 (100 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濃縮して粗油状物を得た。これをカラムクロマトグラフィー (SG60 シリカ、0-5% アセトン/ CH_2Cl_2) で精製すると、6.48 g (48%) の表題化合物が透明油状物として得られた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.36 (m, 5H), 6.76-6.71 (m, 2H), 6.58 (dd, 1H, $J=4.4, 8.0$ Hz), 5.14 (s, 2H), 4.12 (br s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.95 (br s, 2H), 1.73 (br s, 4H) ppm。

実施例 57

工程 1) 1'-ベンジルオキシカルボニル-5-フルオロ-1-メタンスルホ

ニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

CH_2Cl_2 (19 mL) 及びピリジン (38 mmol, 3.1 mL) 中の 1'-ベンジルオキシカルボニル-5-フルオロ-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) (6.48 g, 19.0 mmol) 溶液 (0℃) に、メタンスルホニルクロライド (19 mmol, 1.52 mL) を添加した。反応物を室温に暖め、酢酸エチル (200 mL) で希釈し、1N HCl 水溶液 (100 mL)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濃縮すると、7.81 g (98%) の表題化合物が赤色泡状体として得られた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (m, 5H), 7.32 (dd, 1H, $J=4.2, 9.0$ Hz), 6.90 (dt, 1H, $J=2.7, 8.8$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J=2.6, 8.2$ Hz), 5.14 (s, 2H), 4.22 (br s, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.92 (br s, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.79 (br s, 2H), 1.69 (d, 2H, 13 Hz) ppm。

工程 2) 5-フルオロ-1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4

1'-ピペリジン) 塩酸塩

室温のCHCl₃ (18 mL) 中1'-ベンジルオキシカルボニル-5-フルオロ-1-メタンスルホニルスピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) (7.81 g, 18.7 mmol) に、ヨウ化トリメチルシリル (20.5 mmol, 2.93 mL) を添加した。5分後、溶液を0℃に冷却し、HClのメタノール/酢酸メチル5M溶液を強く攪拌しながら添加した。塩化アセチル (190 mmol, 14 mL) をメタノール (20 mL) に0℃で添加してHCl溶液を調製した。40 mLのEtOAcを添加し、スラリーを0℃で4時間強く攪拌した。乾燥窒素下で固体を濾過し、0℃の酢酸エチル (10 mL) で洗浄し、次いでヘキサン (10 mL) で洗浄し、真空乾燥すると、4.77 g (80%) の表題化合物が淡ピンク色固体として得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (br s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 7.26 (dd, 1H, J=4.4, 8.8 Hz), 7.11 (dt, 1H, J=2.8, 8.8 Hz), 7.02 (d, 1H, J=2.8, 8.4 Hz), 3.97 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.83 (d, 2H, 14 Hz) ppm。

実施例8の方法Bに記載の手順に従って、置換した1-メタンスルホニルスピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジニウム) 塩酸塩を3-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ) ブタナールで還元的アミノ化することができた。実施例3の工程Aに記載の手順でBOC基を除去すると、後述する中間体の第二アミン化合物が得られ、次いでこれを実施例3の工程Bに記載する条件下でベンゾイル化すると、前記ベンズアミド誘導体を得ることができる。

実施例58

1'-(3-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル))-4-(メチルアミノ) ブチル)-1-メタンスルホニル-5-メトキシ-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.37 (d, 1H, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.29 (d, 1H),

7.25 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H, $J=2.1, 8.3\text{ Hz}$), 6.72 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.78 (d, 2H, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.41 (s, 3H), 2.32-2.18 (m, 2H), 2.05-1.85 (m, 5H), 1.7 (m, 3H) ppm.

実施例59

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (メチルアミノ) ブチル) - 1-メタンスルホニル-5-メチル-スピロ (インドリン-3, 4' -ピペリジン)

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.37 (d, 1H, $J=6.2\text{ Hz}$), 7.30 (d, 1H, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.24 (d, 1H, $J=10\text{ Hz}$), 7.05 (dd, 1H, $J=2.0, 8.2\text{ Hz}$), 7.00 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.95 (s, 1H), 3.71 (dd, 2H, $J=16, 5.4\text{ Hz}$), 2.9 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.79 (d, 2H, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.43 (s, 3H), 2.3

0 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 5H), 1.75-1.60 (m, 3H) ppm.

実施例60

5-クロロ-1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (メチルアミノ) ブチル) - 1-メタンスルホニル-スピロ (インドリン-3, 4' -ピペリジン)

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.39 (d, 1H, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.29 (d, 1H, $J=2.1$), 7.24 (s, 1H), 7.17 (dd, 1H, $J=2.2, 8.5\text{ Hz}$), 7.11 (d, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.05 (dd, 1H, $J=2.0, 8.3\text{ Hz}$), 3.76 (dd, 2H

, $J = 4.5, 25 \text{ Hz}$), 3.18 (p, 1H), $2.10 - 2.85$ (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.15 (t, 1H), 2.04 (m, 2H), $1.95 - 1.70$ (m, 5H) ppm。

実施例 6 1

1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (メチルアミノ) ブチル) - 5 - フルオロ - 1 - メタンシルホニル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.38 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.05 (dd, 1H), $7.91 - 7.85$ (m, 2H), 3.75 (dd, 2H), $3.0 - 2.8$ (m, 3H), 2.81 (d, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), $2.1 - 1.8$ (m, 5H), 1.7 (m, 3H) ppm。

実施例 6 2

1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (メチルアミノ) ブチル) - 7 - フルオロ - 1 - メタンシルホニル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.38 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 3.99 (dd, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 2.81

(t, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), $2.1 - 1.8$ (m, 5H), 1.75 (m, 3H) ppm。

実施例 6 3

1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1 - メタンシルホニル - 5 - メチル - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) : $m/z = 642.0$ ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)

）。

実施例 6 4

5-クロロ-1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(N-(3-メチルベンゾイル)(メチルアミノ))ブチル)-1-メタンスルホニル-スピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) : $m/z = 648.1$ ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)。

実施例 6 5

1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(N-(3,5-ジメチルベンゾイル)(メチルア

ミノ))ブチル)-1-メタンスルホニル-5-メトキシ-スピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) : $m/z = 658$ ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)。

実施例 6 6

1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(N-(3-メチルベンゾイル)(メチルアミノ))ブチル)-5-フルオロ-1-メタンスルホニル-スピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)

質量スペクトル (CI) : $m/z = 632.2$ ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+), 634.2 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)。

実施例 6 7

1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(N-(3,5-ジクロロベンゾイル)(メチルアミノ))ブチル)-5-フルオロ-1-メタンスルホニル-スピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) : $m/z = 688.0$ ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + $^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)。

実施例 6 8

1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(N-(3,5

ージメチルベンゾイル) (メチルアミノ) ブチル) - 5-フルオロ-1-メタ
ンスルホニルスピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

質量スペクトル (CI) : $m/z = 646.1$ ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)
, 648.1 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)。

実施例 69

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3-ク
ロロベンゾイル) (メチルアミノ) ブチル) - 5-フルオロ-1-メタンスル
ホニルスピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

質量スペクトル (CI) : $m/z = 652.2$ ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + ^{35}Cl
+ ^{35}Cl 同位体 + H^+), 656.2 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$
同位体 + H^+), 657.2 ($^{37}\text{Cl} + ^{37}\text{Cl}$ 同位体 + $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 +
 H^+), 658.2 ($^{37}\text{Cl} + ^{37}\text{Cl}$ 同位体 + $^{37}\text{Cl} + ^{37}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)。

実施例 70

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル))

- 4 - (N - (3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル) (メチルアミ
ノ)) ブチル) - 5-フルオロ-1-メタンスルホニルスピロ (インドリン-
3, 4'-ピペリジン)

質量スペクトル (CI) : $m/z = 754.1$ ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)
, 756.1 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)。

実施例 71

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5
ージメチルベンゾイル) (メチルアミノ) ブチル) - 7-フルオロ-1-メタ
ンスルホニルスピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

質量スペクトル (CI) : $m/z = 646.1$ ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)
, 648.1 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)。

実施例 72

1-アセチル-1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 -
(N - t-ブトキシカルボニル) (メチルアミノ) ブチル) - 5-フルオロ-

スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

0℃のトルエン (5 mL) 中 1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N-tert-ブトキシカルボニル) (メチルアミノ)) ブチル - 5-フルオロ-1-メタンスルホニルスピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) (1.32 g, 2.15 mmol) に、3.4 M レッド-A1 / トルエン (5.1 mL, 17.2 mmol) を添加した。室温で4時間後、反応物を0℃に冷却し、1 N NaOH 水溶液 (2 mL) を注意しながら添加して反応停止させた。冷飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液 (30 mL) を添加し、二相混合物を0℃で1時間機械撹拌した。生成物をトルエン (3 × 10 mL) で抽出し、50% 飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液 (10 mL)、H₂O (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、約5 mLの容量に濃縮し、0℃に冷却した。ピリジン (705 μL, 8.6 mmol) 及び無水酢酸 (410 μL, 4.3 mmol) を添加した。室温で16時間後、反応物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、0-50% アセトン / CH₂Cl₂) で精製すると、830 mg (72%) の表題化合物が白色泡状体として得られた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.1-7.0 (m, 1H), 6.87 (m, 2H), 3.95, 3.81 (回転異性体シングレット, 2H) 3.53 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.74, 2.63 (回転異性体シングレット, 3H), 2.39, 2.20 (回転異性体シングレット, 3H), 1.89 (m, 4H), 1.65 (m, 4H) ppm。

メタンスルホニル基をレッド-A1で選択的に除去し、次いでメチルアミノ基をBOCで保護する段階において無水酢酸 / ピリジンで処理して、対応する1-アセチルスピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) 化合物を得た。代表的な手順は前記実施例72に記載されている。実施例3の工程Aに記載の手順を用

いてBOC基を除去して中間体のメチルアミノ化合物を得、これを実施例3の工程Bに従ってベンゾイル化して実施例73～90の化合物を得ることができた：

実施例73

1-アセチル-5-クロロ-1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(メチルアミノ)ブチル)-スピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.83 (d, 1H, $J=6.6$ Hz), 7.12 (d, 1H, $J=5.2$ Hz), 7.09 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 6.87 (dd, 2H, $J=2.0, 10.0$ Hz), 6.84 (s, 1H), 2.81 (p, 1H), 2.75-2.55 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.9-1.7 (m, 3H), 1.6 (t, 2H), 1.5-1.4 (m, 3H) ppm。

実施例74

1-アセチル-1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(メチルアミノ)ブチル)-5-メチル-スピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.05 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.01

(p, 2H) 2.9 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.5-2.1 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.1-1.7 (m, 6H), 1.65 (m, 2H) ppm。

実施例75

1-アセチル-1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(メチルアミノ)ブチル)-5-フルオロ-スピロ(インドリン-3,4'-ペリジン)

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.14 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.88 (dt, 1H), 6.82 (dd, 1H), 3.96, 3.83 (回転異性体シングレット, 2H), 3.13 (p, 1H), 3.04 (dd, 2H), 2.92 (dd, 2H), 2.69, 2.66 (回転異性体シングレット, 3H), 2.50 (p, 1H), 2.33 (p, 1H), 2.38, 2.20 (回転異性体シングレット, 3H), 2.13 (t, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.7 (m, 4H), 1.73 (dd, 2H) ppm.

実施例 76

1-アセチル-1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(メチルアミノ)ブチル)-6-フルオロスピロ(インドリン-3,4'-ペリジン)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) δ 7.76 (dd, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.26 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.80 (dt, 1H), 3.93 (s, 2H), 2.98-2.86 (m, 3H), 2.82 (d, 1H), 2.65 (d, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.05 (t, 1H), 1.90 (t, 2H), 1.78-1.6 (m, 3H), 1.6-1.5 (m, 2H) ppm.

実施例 77

1-アセチル-1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(メチルアミノ)ブチル)-4-フルオロスピロ(インドリン-3,4'-ペリジン)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) δ 7.88 (d, 1H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.19 (q, 1H), 6.79 (t, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.23-3.1

3 (m, 3H), 2.97 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.52 (s

, 3 H), 2.26 (m, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.09 (t, 4 H), 1.97 (p, 2 H), 1.76-1.62 (m, 3 H) ppm。

実施例 78

1-アセチル-1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(N-(ベンゾイル)(メチルアミノ))ブチル)-4-フルオロスピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)

質量スペクトル (CI) : $m/z = 588.2$ ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)

。

実施例 79

1-アセチル-1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(N-(3,5-ジメチルベンゾイル)(メチルアミノ))ブチル)-6-フルオロスピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)

質量スペクトル (CI) : $m/z = 610.2$ ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)

, 612.2 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)。

実施例 80

1-アセチル-1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(N-(ベンゾイル)(メチルアミノ))ブチル)-6-フルオロスピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)

質量スペクトル (CI) : $m/z = 582.3$ ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)

。

実施例 81

1-アセチル-1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(N-(3,5-ジメチルベンゾイル)(メチルアミノ))ブチル)-4-フルオロスピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)

質量スペクトル (CI) : $m/z = 610.3$ ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)

。

実施例 82

1-アセチル-1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-

(N-(ベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 5-フルオロスピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

質量スペクトル (C I) : $m/z = 582.2$ ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)

。

実施例 8 3

1-アセチル-1' - 5-クロロ- (3- ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4- (N- (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

質量スペクトル (F A B) : $m/z = 626.0$ ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+), 628.1 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)。

実施例 8 4

1-アセチル-1' - (3- ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4- (N- (3-メチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 5-フルオロスピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

質量スペクトル (C I) : $m/z = 616.2$ ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)

。

実施例 8 5

1-アセチル-1' - (3- ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4- (N- (3, 5-ジクロロベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 5-フルオロスピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

質量スペクトル (C I) : $m/z = 650.1$ ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)

。

実施例 8 6

1-アセチル-1' - (3- ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4- (N- (3-メチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 5-フルオロスピロ (インドリン-3 4'-ピペリジン)

質量スペクトル (C I) : $m/z = 596.2$ ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)

, 598. 3 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)。

実施例 87

1-アセチル-1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(N-(3,5-ジメチルベンゾイル)(メチルアミノ))ブチル)-5-フル
オロースピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)

質量スペクトル (CI) : $m/z = 610.2$ ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)

。

実施例 88

1-アセチル-1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(N-(3-イソプロポキシベンゾ

イル)(メチルアミノ))ブチル)-5-フルオロースピロ(インドリン-3,
4'-ピペリジン)

質量スペクトル (CI) : $m/z = 640.3$ ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)

, 642. 3 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)。

実施例 89

1-アセチル-1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(N-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)(メチルアミノ))ブチル)-5
-フルオロースピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)

質量スペクトル (CI) : $m/z = 718.2$ ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)

, 720. 2 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)。

実施例 90

1-アセチル-1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(N-(3,5-ジメチルベンゾイル)(メチルアミノ))ブチル)-5-メチ
ルースピロ(インドリン-4-3,4'-ピペリジン)

質量スペクトル (FAB) : $m/z = 606.1$ ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)

, 608. 2 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同

位体 + H^+)。

ベンゾイルクロライドの代わりに市販の1-ナフトイルクロライドを用いて、ベンゾイル誘導体と同様にN-ナフトイルメチルアミノ誘導体（実施例91～101）を製造した。

実施例91

1-アセチル-1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(N-(4-フルオロ-1-ナフトイル)(メチルアミノ)ブチル)-5-フルオロスピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン))

質量スペクトル(CI): $m/z = 650.3$ ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)

。

実施例92

1-アセチル-1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(N-(1-ナフトイル)(メチルアミノ)ブチル)-5-フルオロスピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン))

質量スペクトル(CI): $m/z = 632.2$ ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)

, 634.2 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)。

実施例93

1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(N-(1-ナフトイル)(メチルアミノ)ブチル)-5-フルオロ-1-メタンシルホニルスピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン))

質量スペクトル(CI): $m/z = 668.2$ ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)

。

実施例94

1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(N-(4-フルオロ-1-ナフトイル)(メチルアミノ)ブチル)-5-フルオロ-1-メタンシルホニルスピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン))

質量スペクトル(CI): $m/z = 668.2$ ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)

。

実施例95

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (4-フルオロ-1-ナフトイル) (メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-3, 4' - ピペリジン)

質量スペクトル (CI) : $m/z = 607.2$ ($^{35}\text{Cl} +$

^{35}Cl 同位体 + H^+) 。

実施例 96

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (4-フルオロ-1-ナフトイル) (メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-3, 4' - ピペリジン) スルホン

質量スペクトル (CI) : $m/z = 639.1$ ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)

。

実施例 97

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (4-フルオロ-1-ナフトイル) (メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-3, 4' - ピペリジン)

質量スペクトル (CI) : $m/z = 623.1$ ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)

。

実施例 98

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (4-フルオロ-1-ナフトイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 5-フルオロスピロ (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3, 4' - ピペリジン)

質量スペクトル (CI) : $m/z = 609.3$ ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)

, 611.3 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+) 。

実施例 99

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (4-フルオロ-1-ナフトイル) (メチルアミノ)) ブチル) - スピロ (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3, 4' - ピペリジン)

質量スペクトル (C I) : $m/z = 591.3$ ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)
 , 593.3 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+) 。

実施例 100

1-アセチル-1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(N-(4-フルオロ-1-ナフトイル)(メチルアミノ)ブチル)-6-フルオロ-スピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン))

質量スペクトル (C I) : $m/z = 650.3$ ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)

。

実施例 101

1-アセチル-1'-(3-((S)-(3,4-ジクロ

ロフェニル))-4-(N-(4-フルオロ-1-ナフトイル)(メチルアミノ)ブチル)-4-フルオロ-スピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン))

質量スペクトル (C I) : $m/z = 650.3$ ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)

。

幾つかの実施例に記載した 1-メタンスルホニルスピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)誘導体のベンズアミドを還元して、ベンジルアミン誘導体を合成することができた。HBr/酢酸/フェノールで加熱してメタンスルホニル基を除去し、次いで無水酢酸/ピリジンで処理してアセチル基で置換することができた。代表的な手順及び化合物を以下の実施例 102 及び 103 に示す：

実施例 102

1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(N-(4-フルオロ-1-ナフチルメチル)(メチルアミノ)ブチル)-5-フルオロ-1-メタンスルホニルスピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン))

1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(N-(4-フルオロ-1-ナフトイル)(メチルアミノ)ブチル)-5-フルオロ-1-メタンスルホニ

ルスピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン) (96 mg) をトルエン (1

60 μ L) 中の1M Dibal-Hに溶解した。1/2時間後、飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液(5 mL)及びEtOAc(5 mL)を添加し、2時間強く攪拌した。有機層をH₂O(5 mL)、ブライン(5 mL)で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濃縮して粗油状物を得た。これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60、0-10%アセトン/CH₂Cl₂)で精製すると、55 mg(59%)の表題化合物が白色泡状体として得られた;¹H NMR(400 MHz, CDCl₃), δ 8.09 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.91 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.53 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.38 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.33 (dd, 1H, J=4.3, 8.8 Hz), 7.22 (dd, 1H, J=5.8, 7.8 Hz), 7.18 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.09 (d, J=2.0 Hz), 7.04 (dd, 1H, J=7.5, 10.0 Hz), 6.92 (dt, 1H, J=2.5, 8.5 Hz), 6.88 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 3.85 (dd, 1H, J=8.0 Hz),

3.76 (s, 2H), 3.75 (dd, 1H, J=8.0 Hz), 2.88 (s, 3H), 2.80-2.66 (m, 3H), 2.62 (dd, 1H, J=8.8, 12.3 Hz), 2.51 (dd, 1H, J=6.5, 12.5 Hz), 2.28 (s, 3H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 4H), 1.65 (d, 2H, J=10.5 Hz) ppm;

質量スペクトル(CI): m/z = 672.4 (³⁵Cl + ³⁵Cl 同位体 + H⁺)

。

実施例103

1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (4 - フルオロ - 1 - ナフチルメチル) (メチルアミノ)) ブチル) - 5 - フルオロ - スピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

30% HBr/HOAc (270 μ L) 中の1' - (3 - ((S) - (3, 4 - ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (4 - フルオロ - 1 - ナフチルメチル) (

メチルアミノ)) ブチル) -5-フルオロ-1-メタンスルホニルスピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) (45.6 mg) 及びフェノール (19 mg) を密封容器内にて、70℃に6時間加熱した。反応物を濃縮し、CH₂Cl₂ (1 mL) と1N NaOH (2 mL) との間に分配させた。有機層を0-100%アセトン/CH₂Cl₂を用いる3×3 cmシリカゲルプラグで溶離すると、30 mg (74%) の表題化合物が黄色油状物として得られた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.93 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.52 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.43 (t, 1H, J=7.3 Hz), 7.22 (dd,

1H, J=5.5, 7.5 Hz), 7.17 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.06 (dd, 1H, J=8.8, 10.3 Hz), 7.02 (d, 1H, J=1.5 Hz), 6.87 (d, 1H, J=3.5 Hz), 6.78 (dd, 1H, J=2.3, 8.3 Hz), 6.75 (dd, 1H, J=2.3, 7.8 Hz), 6.56 (dd, 1H, J=4.0, 8.5 Hz) ppm;

質量スペクトル (CI) : m/z = 594.3 (³⁵Cl + ³⁵Cl 同位体 + H⁺), 596.3 (³⁷Cl + ³⁵Cl 同位体 + H⁺)。

実施例104

1-アセチル-1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(N-(4-フルオロ-1-ナフチルメチル)(メチルアミノ))ブチル)-5-フルオロスピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)

CH₂Cl₂ (100 μL) 中の1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(N-(4-フルオロ-1-ナフチルメチル)(メチルアミノ))ブチル)-5-フルオロスピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン) (10 mg) を、1滴の無水酢酸及び1滴のピリジ

ンで処理した。30分後、反応物を、0-100%アセトン/CH₂Cl₂+1% NH₄OHを用いる1×2 cmシリカゲルカラムで溶離すると、10 mg (93%) の表題化合物が透明フィルムとして得られた。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.17 (dd, 1H, $J=4.3, 8.8\text{ Hz}$), 8.09 (d, 1H, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.91 (d, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.52 (t, 1H, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.38 (t, 1H, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.22 (dd, 1H, 6.8, 7.0 Hz), 7.18 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.07 (d, 1H, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.04 (dd, 1H, $J=8.0, 10.5\text{ Hz}$), 6.91 (dt, 1H, $J=2.0, 9.0\text{ Hz}$), 6.86 (dd, 1H, $J=2.0, 7.5\text{ Hz}$), 6.76 (dd, 1H, $J=2.0, 8.5\text{ Hz}$), 3.96, 3.81 (回転異性体シングレット, 3H), 3.85 (d, 1H, $J=13\text{ Hz}$), 3.75 (d, 1H, $J=13\text{ Hz}$), 2.84 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.61 (dd, 1H, $J=8.5, 13\text{ Hz}$), 2.51 (dd, 1H, $J=7.0, 13\text{ Hz}$), 2.43, 2.35 (回転異性体シング

レット, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.3-2.2 (m, 3H), 2.0-1.85 (m, 4H), 1.65 (m, 2H), 1.50 (m, 1H) ppm;

質量スペクトル (CI) : $m/z = 636.4$ ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+), 638.4 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)。

実施例105

1' - (5-フルオロインドリル-3-(2-エタノイル)) - 1-メタンスルホニルスピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

室温のDMF (15 mL) 中1-メタンスルホニルスピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) 塩酸塩 (373 mg, 1.23 mmol) 及び5-フルオロインドール-3-酢酸 (500 mg, 2.59 mmol) 溶液に、N-メチルモルホリン (261 mg, 2.59 mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (381 mg, 2.82 mmol) 及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (473 mg, 2.47 mmol) を添加した。反応物を48時間攪拌し、 H_2O (250 mL) で希釈し、EtOAc (3×100 mL) で抽出し、

H₂O (2×150 mL)、ブライン (150 mL) で洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、真空濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SG60 シリカ、5% MeOH / CH₂Cl₂) で精製すると、486 mg (89%) の表題化合物が無色油状物として得られた。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (br s, 1H), 7.37 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.34 (dd, 1H, J=9.6, 2.3 Hz), 7.29 (dd, 1H, J=8.9, 4.4 Hz), 7.23 (dt, 1H, J=7.8, 1.2 Hz), 7.14 (d, 1H, J=2.3 Hz), 7.03 (t, 1H, J=7.3 Hz), 6.98 (dt, 1H, J=8.9, 2.5 Hz), 6.87 (d, 1H, J=7.5 Hz), 4.73 (d, 1H, J=13.7 Hz), 3.96 (d, 1H, J=14.0 Hz), 3.82-3.92 (m, 2H), 3.72-3.78 (m, 1H), 3.13 (t, 1H, J=13.4 Hz), 2.91 (s, 3H), 2.73 (t, 1H, J=13.5 Hz), 1.83 (dt, 1H, J=13.5, 4.4 Hz), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.52-1.58 (m, 1H), 1.40 (d

t, 1H, J=13.0, 4.3 Hz) ppm; 質量スペクトル (CI): m/z 441 (M+H)。

実施例 106

1' - (2 - (3 - (5 - フルオロインドリル)) エチル)) - 1 - メタンスルホニルスピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

-70℃のCH₂Cl₂ (8 mL) 中 1' - (5 - フルオロインドリル - 3 - (2 - エタノイル)) - 1 - メタンスルホニルスピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) (100 mg, .226 mmol) 溶液に、Dibal-H (THF 中 1M, 0.91 mL, .906 mmol) を添加した。2.5 時間後、この混合物に 1M NaOH (20 mL) を添加して反応停止させ、CH₂Cl₂ で希釈し、15 分間強く攪拌した。この混合物を CH₂Cl₂ (3×50 mL) で抽出し、ブライン (50 mL) で洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、真空濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SG60 シリカ、5% MeOH / CH₂Cl₂) で精製す

ると、66 mg (68%) の表題化合物が無色固体として得られた。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.20

(br s, 1H), 7.42 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.20–7.30 (m, 4H), 7.06–7.14 (m, 2H), 6.93–6.97 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.08 (d, 2H, $J=11.7$ Hz), 2.94–3.00 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.71–2.77 (m, 2H), 2.19 (t, 2H, $J=12.3$ Hz), 2.07 (dt, 2H, $J=13.2, 3.9$ Hz), 1.75 (d, 2H, $J=13.0$ Hz) ppm; 質量スペクトル (CI) m/z 428 (M+H)。

実施例 107

4-フルオロ-3, 5-ジメチル安息香酸

工程 1) 1-ブロモ-4-フルオロ-3, 5-ジメチルベンゼン

5℃の4-ブロモ-2, 6-ジメチルアニリン (8.3 g, 42 mmol) と H_2O (50 mL) との混合物に、濃 H_2SO_4 (6.25 mL) を添加した。デンプン-ヨウ素紙で過剰が指摘されるまで NaNO_2 (4.1 g) を数回に分けて添加した。水 (30 mL) を添加して、混合物を均質にした。プラスチック容器に移した後、攪拌しながら

ら HBF_4 (50%, 13.7 g) を滴下した。得られた白色沈殿物を真空濾過して採取し、 H_2O (30 mL)、 MeOH (30 mL) 及び Et_2O (60 mL) で洗浄し、真空下 P_2O_5 で16時間脱水した。次いで、全ての固体が分解するまで、固体を裸火のついたガラスフラスコで加熱した。残留液体を Et_2O (50 mL) 及び 0.5 M NaOH (30 mL) で希釈した。有機層を分離し、0.5 M NaOH (25 mL)、 H_2O (25 mL)、ブライン (25 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、真空濃縮すると、6.06 g (72%) の1-ブロモ-4-フルオロ-3, 5-ジメチルベンゼンが淡黄色液体として得られた。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (d, 2H, $J=6.2$ Hz)

z), 2.21 (s, 6H) ppm。

工程2) 4-フルオロ-3,5-ジメチル安息香酸

マグネシウム削りくず (120mg, 4.92mmol) のTHF (2mL) 混合物にヨウ素結晶を添加し、次いで臭化物 (1.0g, 4.92mmol) のTHF (3mL) 溶液をゆっくりと添加した。この反応混合物を1時間還流

加熱し、次いで室温に冷却し、CO₂ (過剰) を添加し、1時間攪拌し、1M HCl (10mL) を添加して反応停止させた。混合物をEt₂O (3×25mL) で抽出し、ブライン (25mL) で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、真空濃縮すると、0.82g (99%) の表題化合物が淡黄色固体として得られた。

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, 2H, J=6.7Hz), 2.36 (s, 6H) ppm;

質量スペクトル (CI) m/z 168 (M-H)。

予め製造したアミン及び適切な安息香酸又はナフトエ酸を用いて、実施例3の工程Bの方法で実施例108-120の化合物を製造した。

実施例108

1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(N-(3-クロロ-4-フルオロベンゾイル)(メチルアミノ)ブチル)-1-メタンスルホニル-スピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン))

質量スペクトル (CI) 656 (³⁷Cl + ³⁵Cl 同位体 + H⁺), 654 (³⁵Cl + ³⁵Cl 同位体 + H⁺)。

実施例109

1'-(3-((S)-(3,4-ジクロロフェニル))-4-(N-(3-クロロ-4-フルオロベンゾイル)(メチルアミノ)ブチル)-5-フルオロ-1-メタンスルホニル-スピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン))

質量スペクトル (CI) 674 (³⁷Cl + ³⁵Cl 同位体 + H⁺), 672 (³⁵Cl + ³⁵Cl 同位体 + H⁺)。

実施例110

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (4-フルオロベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-メタンシルホニルースピロ (インドリン-3, 4' -ピペリジン)

質量スペクトル (CI) 620 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+), 618 ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)。

実施例 111

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (4-フルオロベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 5-フルオロ-1-アセチルースピロ (インドリン-3, 4' -ピペリジン)

質量スペクトル (CI) 618 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 +

H^+), 616 ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)。

実施例 112

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3-クロロ-4-フルオロベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 5-フルオロ-1-アセチルースピロ (インドリン-3, 4' -ピペリジン)

質量スペクトル (CI) 636 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+), 634 ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)。

実施例 113

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (4-フルオロ-3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 5-フルオロ-1-アセチルースピロ (インドリン-3, 4' -ピペリジン)

質量スペクトル (CI) 630 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+), 628 ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)。

実施例 114

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (4-フルオロ-3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-メタンシルホニルースピロ (インドリン-3, 4' -ピペリジン)

質量スペクトル (C I) 648 ($^{37}\text{C I} + ^{35}\text{C I}$ 同位体 + H^+), 646 ($^{35}\text{C I} + ^{35}\text{C I}$ 同位体 + H^+)。

実施例 115

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (4-フルオロ-3-トリフルオロメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-メタンスルホニル-スピロ (インドリン-3, 4' -ピペリジン)

質量スペクトル (C I) 688 ($^{37}\text{C I} + ^{35}\text{C I}$ 同位体 + H^+), 686 ($^{35}\text{C I} + ^{35}\text{C I}$ 同位体 + H^+)。

実施例 116

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (4-フルオロ-3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-アセチル-スピロ (インドリン-3, 4' -ピペリジン)

質量スペクトル (C I) 612 ($^{37}\text{C I} + ^{35}\text{C I}$ 同位体 + H^+), 610 ($^{35}\text{C I} + ^{35}\text{C I}$ 同位体 + H^+)。

実施例 117

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (4-フルオロ-3-トリフルオロメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-アセチル-

スピロ (インドリン-3, 4' -ピペリジン)

質量スペクトル (C I) 652 ($^{37}\text{C I} + ^{35}\text{C I}$ 同位体 + H^+), 650 ($^{35}\text{C I} + ^{35}\text{C I}$ 同位体 + H^+)。

実施例 118

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (4-フルオロ-1-ナフトイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-アセチル-スピロ (インドリン-3, 4' -ピペリジン)

質量スペクトル (C I) 634 ($^{37}\text{C I} + ^{35}\text{C I}$ 同位体 + H^+), 632 ($^{35}\text{C I} + ^{35}\text{C I}$ 同位体 + H^+)。

実施例 119

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (4-フルオロ-1-ナフトイル) (メチルアミノ)) ブチル) - 1-メタンスルホニル
- スピロ (インドリン-3, 4' - ピペリジン)

質量スペクトル (CI) 670 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+), 668 ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)。

実施例 120

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (1-ナフトイル) (メチルアミノ)) ブチ

ル) - 1-アセチル-スピロ (インドリン-3, 4' - ピペリジン)

質量スペクトル (CI) 616 ($^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+), 614 ($^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体 + H^+)。

実施例 121

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (N - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) - 4-フェニル-ブチル) - 1-メ
タンスルホニル-スピロ (インドリン-3, 4' - ピペリジン)

実施例 10 の工程 2 のメチルリチウムをフェニルリチウムに代えて、実施例 10 の手順と同じ手順を用いて、2 - (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4-ペンテン酸から 6 工程で表題化合物を製造した。

質量スペクトル (FAB) : m/z 704 ($\text{M} + \text{H}$, $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体, 100%), 706 ($\text{M} + \text{H}$, $^{37}\text{Cl} + ^{37}\text{Cl}$ 同位体, 80%)。

実施例 122

1' - (4 - (N - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) - 4-
(フェニル) ブチル) - 1-アセチル-スピロ (インドリン-3, 4' - ピペリジン)

実施例 10 の工程 2 のメチルリチウムをフェニルリチウムに代えて、実施例 10 の手順と同じ手順を用いて、4-ペンテン酸から 6 工程で表題化合物を製造した。

質量スペクトル (FAB) : m/z 524 (M+H, $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体, 100%), 526 (M+H, $^{37}\text{Cl} + ^{37}\text{Cl}$ 同位体, 50%)。

実施例123

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (1 - (2-フェニルイミダゾロ)) ブチル) - 1-メタンスルホニルスピロ (インドリン-3, 4' -ピペリジン)

工程1) 1 - (2-フェニルイミダゾロ) - 2 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - ペンテン

窒素雰囲気下、 -53°C の(実施例136の工程Aで製造した) 0.178 g (0.77 mmol) の2 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - ペンテン-1-オール及び0.099 mL (0.85 mmol) の2, 6-ルチジンの1.5 mLの塩化メチレン溶液に、0.136 mL (0.81 mmol) のトリフルオロメタンスルホ

ン酸無水物を添加した。この溶液を -30°C ~ -40°C の間で15分間攪拌した。この時点で0.333 g (2.31 mmol) の2-フェニルイミダゾールを添加した。温度を速やかに -20°C に暖め、次いで混合物を -60°C に冷却し、この温度で1時間攪拌し、 -20°C で2時間攪拌し、次いで 4°C で16時間保持した。室温で8時間攪拌した後、この混合物を10 mLの飽和炭酸ナトリウム溶液及び10 mLの酢酸エチルで処理し、層分離した。水性相を 2×15 mLの酢酸エチルで抽出し、合わせた水性層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空濃縮した。残留物を、500 mLの3:100メタノール-塩化メチレン、次いで300 mLの5:100:0.1メタノール-塩化メチレン-アンモニア水で溶離する36 gのシリカのフラッシュクロマトグラフィーで一部精製した。一部精製した生成物画分を、1.2 Lの83:17塩化メチレン-酢酸エチルで溶離する66 gのシリカのフラッシュクロマトグラフィーで精製すると、85 mg (31 g)の油状物が得られた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.26 (app. t, 2H), 2.85 (ペンテット, 1H), 4.08 (dd, 1H), 4.27 (dd, 1H)

), 4.

9-5.0 (m, 2H), 5.45-5.55 (m, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.35-7.4 (m, 3H)。

質量スペクトル (FAB) : m/z 359 (M+H, 65%), 357 (M+H, 100%), 145 (7%)。

工程2) 1' - (2 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 1 - (1 - (2-フェニルイミダゾロ)) - 4-ブチル) - 1-メタンスルホニル-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

実施例1及び2に記載の方法において、3-(S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4-メチルアミノ-1-ペンテンの代わりに1-(2-フェニルイミダゾロ) - 2 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 3-ブテンを用い、四酸化オスミウム工程から始めて、表題化合物を製造した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.55-2 (m, 8H), 2.08 (t, J=7.3, 2H), 2.63 (br d, J=11, 1H), 2.70 (br d, J=8.3, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.9-3.

0 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 4.13 (dd, J=14, 8.8, 1H), 4.25 (dd, J=14, 6.2, 1H), 6.66 (dd, J=6.2, 2.1, 1H), 6.79 (d, J=1.3, 1H), 6.94 (d, J=2.1, 1H), 7.03 (d, J=1.3, 1H), 7.05 (d, J=6.4, 1H), 7.15 (d, J=6.5, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 6H)。

質量スペクトル (FAB) : m/z 609 (M+H, 25%), 279 (100%), 267 (50%), 212 (30%), 187 (35%)。

実施例124

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - ((N - (R又はS) - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ))ペンチル) - 1 -

アセチルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

実施例10の工程6の1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) を1-アセチルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) に代えて、実施例10の手順と同一の手順を用いて、(2S) - (3,

4-ジクロロフェニル) - 4-ペンテン酸から6工程で表題化合物を製造した。
質量スペクトル (FAB) : m/z 606 (M+H, $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体, 100%), 608 (M+H, $^{37}\text{Cl} + ^{37}\text{Cl}$ 同位体, 80%)。

実施例125

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - ((N - (R又はS) - (4-フルオロ-1-ナフチル) (メチルアミノ)) ペンチル) - 1-アセチルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

実施例10の工程6の1-メタンスルホニルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) を1-アセチルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン) に代え、また塩化ベンゾイルを4-フルオロ-1-ナフトイルクロライドに代えて、実施例10の手順と同一の手順を用いて、(2S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4-ペンテン酸から6工程で表題化合物を製造した。

質量スペクトル (FAB) : m/z 646 (M+H, $^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}$ 同位体, 30%), 204 (100%)。

図式II及び実施例10に記載の方法により、実施例12

6-129に記載する以下の化合物を製造した。但し、工程2では、メチルリチウムを-78℃で使用するのではなく、2-エチルマグネシウムクロライド又はプロピルマグネシウムクロライドを室温で使用した。

実施例126

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (R又はS) - (N - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ヘキシル) - 1-アセチルースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.97 (t, 3H), 2.20 (

s, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.42-2.46 (s+m, 4H), 6.23 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.15-7.21 (m, 3H), 7.39 (t, 2H), 8.18 (d, 1H)。

質量スペクトル (FAB) : m/z 620 (m^+)。

実施例127

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (R又はS) - (N - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ヘキシル) - 1-アセチル-5-

フルオロースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (t, 3H), 2.20 (s, 9H), 2.45 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 6.24 (s, 2H), 6.84-6.89 (m, 3H), 7.19 (dd, 1H), 7.39 (t, 2H), 8.13 (dd, 1H)。

質量スペクトル (FAB) : m/z 638 (m^+)。

実施例128

1' - (3 - (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (R又はS) - (N - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ヘプチル) - 1-アセチル-ススピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (t, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.41-2.45 (s+m, 4H), 3.78 (s, 2H), 6.22 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.03 (t, 1H), 7.15-7.21 (m, 3H), 7.39 (t, 2H), 8.18 (d, 1H)。

質量スペクトル (FAB) : m/z 634 (m^+)。

実施例129

1' - (3 - (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (R又はS) - (N - (3, 5-ジメチルベンゾイル) (メチルアミノ)) ヘプチル) - 1-アセチル-

ル-5-フルオロースピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (t, 3H), 2.20 (s, 9H), 2.44 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 6.22 (s, 2H), 6.83-6.88 (m, 3H), 7.18 (dd, 1H), 7.38 (t, 2H), 8.13 (dd, 1H)。

質量スペクトル (FAB) : m/z 652 (m^+)。

実施例 130

1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジクロロフェニル)) - 4 - (R又はS) - ヒドロキシ-5 - (3, 5-ジメチルフェニル) ペンチル) - 1-メタンスルホニル-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

(THF中で290 mg (1.9 mmol) の3, 5-ジメチルベンジルクロライド及び53 mg (2.2 mmol) のマグネシウムから製造した) 3, 5-ジメチルベンジルマグネシウムクロライドのTHF (3 mL) 溶液に、1 mL のTHF中の1' - (3 - ((S) - (3, 4-ジ

クロロフェニル)) - 3 - (N-メトキシ-N-メチルアミノカルボニル) プロピル) - 1-メタンスルホニル-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

(100 mg, 0.19 mmol, 実施例1に記載の酸化的開裂条件下にて、実施例10の工程1で得た生成物を反応させ、次いで実施例2に記載のカップリング手順により製造) をゆっくりと添加した。反応混合物を60℃で40分間攪拌し、20 mLの1N HClに注入した。溶液を3×10 mLのEtOAcで抽出した。有機抽出物を合わせ、脱水し、濃縮した。分取TLC (CH_2Cl_2 中30% EtOAc) で生成物を精製すると、20 mgのケトンが得られた。

ケトン (19.4 mg) のMeOH (3 mL) 溶液に、ホウ水素化ナトリウム (7 mg) を添加した。この混合物を55℃で1時間攪拌し、濃縮した。分取TLC (CH_2Cl_2 中4% MeOH) で残留物を精製すると、 R_f の高い異性体 (異性体A) が15 mg、 R_f の低い異性体 (異性体B) が4 mg得られた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 異性体A: δ 1.71 (d, 2H), 1.92-2.12 (m, 6H), 2.23-2.29 (s+m, 9H), 2

. 50-2.

6.0 (m, 2H), 2.72-2.76 (m, 1H), 2.88 (s, 3H),
2.95 (d, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.00-4.06 (m, 1H)
, 6.69 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.
.19-7.24 (m, 3H), 7.37 (t, 2H), 7.44 (s, 1H)

。

質量スペクトル (FAB) 異性体A, m/z 601 (m^+), 603 ($m^+ + 2$)

。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3), 異性体B: d 1.69 (d, 2H)
, 1.74-1.79 (m, 1H), 1.83-1.90 (m, 1H), 1.9
3-2.05 (m, 2H), 2.07-2.20 (m, 2H), 2.24-2.
36 (s+m, 8H), 2.42-2.47 (m, 1H), 2.55-2.58
(dd, 1H), 2.66-2.72 (d+dd, 2H), 2.87 (s, 3H)
, 2.86-3.00 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.91-3.
95 (m, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.82 (s, 2H), 7.13-
7.19 (m, 2H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.36 (t, 2H
)。

質量スペクトル (FAB) 異性体B, m/z 601 (m^+)

, 603 ($m^+ + 2$)。

実施例131

1' - (3 - (R) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 5 - (N-3, 5-ジメ
チルフェニル-メチルアミノ) - 5-オキソ-ベンチル) - 1-メタンスルホニ
ル-スピロ (インドリン-3, 4'-ピペリジン)

工程1) ジアゾメチル- (2 - (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - ベン
ト-4-エン-イル) ケトン

氷水浴中で冷却しながら、2 - (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) - ベン
ト-4-エン酸 (5.04 g, 20.6 mmol) の60 mLのジクロロメタン

溶液に、塩化オキサリル 2.15 mL (24.6 mmol) 及びジメチルホルムアミド (0.1 mL) を添加した。次いで、冷却浴を除去し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。減圧下で溶媒を除去した。得られた材料を酢酸エチルで希釈し、真空濃縮して、残留 HCl を除去した。残留未精製酸塩化物を 70 mL のエーテルに溶解し、ジアゾメタン (77 mmol) の 100 mL エーテル溶液にゆっくり添加した。室温で 2 時間攪拌した後に、溶媒を真空除去した。得られた黄

色油状物を、ヘキサン-酢酸エチルの勾配を 20 : 1 → 3 : 1 として溶離するシリカゲルカラムのクロマトグラフィーで精製すると、4.66 g (84%) のジアゾメチルー (2- (S) - (3, 4-ジクロロフェニル) -ペント-4-エン-イル) ケトンが得られた。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.44 (見掛けクインテット, 1H), 2.82 (見掛けクインテット, 1H), 3.43 (br s, 1H), 4.98 & 5.02 (ABクワルテットの d, 2H), 5.16 (br s, 1H), 5.63 (m, 1H), 7.09 (dd, $J = 2.2$ Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.3$ Hz)。

工程 2) 3- (R) - (3, 4-ジクロロフェニル) ヘキス-4-エン酸

前記ジアゾケトン 4.56 g (17.0 mmol) の 340 mL のテトラヒドロフラン溶液に、硝酸銀 3.02 g (17.8 mmol) の 170 mL の水溶液を添加した。室温で一晩攪拌した後に、減圧下でテトラヒドロフランを除去した。残留水性層を 100 mL ずつのジクロロメタン

で 2 回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。得られた材料を、シリカゲルカラムのクロマトグラフィーで精製した。10 : 1 のジクロロメタン-メタノールで溶離すると、3.94 g (90%) の 3- (R) - (3, 4-ジクロロフェニル) ヘキス-4-エン酸が得られた。

工程 3) (N- (3, 5-ジメチルフェニル) -N-メチル) - ((3- (R)

)- (3, 4-ジクロロフェニル) ヘキス-5-エン-1-イル) -アミ
ド

工程2のカルボン酸 (300 mg, 1.16 mmol) を5 mLのジクロロメタンに溶解した。氷水浴中で冷却しながら、これに0.131 mL (1.50 mmol) の塩化オキサリル、次いで1滴のジメチルホルムアミドを添加した。次いで、冷却浴を除去し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。前述のように溶媒及び残留HClを除去した。次いで、得られた未精製酸塩化物を5 mLのジクロロメタンに溶解した。氷水浴中で冷却しながら、これに (Barluenga J., Bayon A. M. 及び Asensio G. J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1984, 1334 の手順に従って 3, 5-ジメチルアニ

リンから製造した) N-メチル-3, 5-ジメチルアニリン 313 mg (3.32 mmol) を添加し、次いでトリエチルアミン 0.5 mL (3.6 mmol) を添加した。次いで、冷却浴を除去し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。減圧下で溶媒を除去した。残留固体材料を15 mLの酢酸エチル及び5 mLの水に溶解した。有機相を分離し、水性相を7 mLずつの酢酸エチルで2度抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。この未精製材料を、ヘキサン-酢酸エチルの勾配を10:1→3:1として溶離するシリカゲルのクロマトグラフィーで精製すると、386 mgの (N-(3, 5-ジメチルフェニル)-N-メチル)-(3-(R)-(3, 4-ジクロロフェニル)ヘキス-5-エン-1-イル)-アミド (88%) が得られた。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.15-2.35 (m, 4H), 2.29 (s, 6H), 3.09 (s, 3H), 3.26 (クインテット, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 5.5 (m, 1H), 6.45 (s, 2H), 6.91 (dd, $J=2$ Hz, 7 Hz, 1H),

6.93 (s, 1H), 7.30 (d, $J=8.3$ Hz, 1H)。

工程4) 3-(R)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-(N-(3, 5-

ジメチルフェニル) メチルアミノ) -5-オキソペンタナール

前記工程の生成物 386 mg (1.03 mmol) を、実施例 1 に記載のように四酸化オスmiumで対応するジオールに酸化して、413 mg の未精製ジオールを得た。次いで、この材料 381 mg を 10 mL のベンゼンに溶解した。これに 452 mg (1.02 mmol) の四酢酸鉛を添加した。室温で 1 時間攪拌した後、5 mL の水を添加して、反応を停止させた。反応混合物を 10 mL ずつの酢酸エチルで 2 度抽出した。合わせた有機相を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。未精製材料を、ヘキサン-酢酸エチル (2:1) で溶離するシリカゲルのクロマトグラフィーで精製すると、329 mg の 3-(R)-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(N-(3,5-ジメチルフェニル)メチルアミノ)-5-オキソペンタナール (2 工程で 94%) が得られた。

工程 5) 1'-(3-(R)-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(N-3

,5-ジメチルフェニル-メチルアミノ)-5-オキソペンチル)
-1-メタンスルホニル-スピロ (インドリン-3,4'-ピペリジ
ン)

実施例 2 に記載の手順に従って、上記アルデヒド 107 mg (0.287 mmol) を、1-メタンスルホニル-スピロ (インドリン-3,4'-ピペリジン) 塩酸塩で処理すると、103 mg (収率 58%) の表題化合物が得られた。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.23 (s, 6H), 2.86 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 6.49 (s, 2H), 6.9-7.2 (s, 8H)。

MS (CI): 628 ($\text{M}^+ + 1$, $^{35}\text{Cl} \times 2$), 630 ($\text{M}^+ + 1$: ^{35}Cl & ^{37}Cl)。

実施例 132

1'-(3-(R)-(3,4-ジクロロフェニル))-5-(3,5-ジメチル
フェニル)-5-オキソペンチル)-1-メタンスルホニル-スピロ (イン
ドリン-3,4'-ピペリジン)

工程 1) (N-メトキシ-N-メチル) - (3 - (R) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4-ヘキセニル) - アミド

氷水浴中で冷却しながら、744 mg (2.87 mmol) の 3 - (R) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 5-ヘキセン酸 (実施例 132、工程 1) 溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 465 mg (3.44 mmol) 及び 1 - (3-ジメチルアミノプロピル) - 3-エチルカルボジイミド塩酸塩 660 mg (3.44 mmol) を添加した。次いで、冷却浴を除去した。室温で 1 時間撹拌した後に、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 840 mg (8.61 mmol) 及びトリエチルアミン 1.2 mL (8.6 mmol) の 5 mL のジクロロメタン懸濁液をこれに添加した。一晩撹拌した後に溶媒を真空除去し、酢酸エチル及び水で希釈した。有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで 2 度抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮し、ヘキサン-酢酸エチルの勾配を 5 : 1 → 2 : 1 として溶離するシリカゲルのクロマトグラフィーで精製すると、762 mg (88%) の (N-メトキシ-N-メチル) -

(3 - (R) - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4-ヘキセニル) - アミドが得られた。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.34 (m, 1H), 2.69 (見掛け d, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.23 (クインテット, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.56 (s, 3H), 4.95 (s, 1H), 4.98 (見掛け d, 1H), 5.6 (m, 1H), 7.0 (dd, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H)。

工程 2) 3 - (R) - (3, 4-ジクロロフェニル) - (N-メトキシ-N-メチルアミノ) - 5-オキソペンタナール

この前記材料を実施例 1 に記載のように四酸化オスミウムで対応するジオールに酸化した。実施例 131 の工程 4 に記載したように粗生成物を 1.23 g (2.77 mmol) の四酢酸鉛で処理した。シリカゲルのクロマトグラフィー (溶

離剤；ジクロロメタン：酢酸エチル＝5：1）で精製すると、618mg（2工程で81％）の3-（R）-（3，4-ジクロロフェニル）-（N-メトキシ-メチル

アミノ）-5-オキソ-ペンタナールが得られた。

工程3） 1'-（3-（R）-（3，4-ジクロロフェニル）-5-（N-メトキシ-メチルアミノ）-5-オキソ-ペンチル）-1-メタンスルホニル-スピロ（インドリン-3，4'-ピペリジン）

前記工程2のアルデヒドの試料332mg（1.09mmol）を、実施例2に記載のように1-メタンスルホニル-スピロ（インドリン-3，4'-ピペリジン）塩酸塩で還元的アミノ化すると、369mg（61％）の1'-（3-（R）-（3，4-ジクロロフェニル）-5-（N-メトキシ）-N-（メチルアミノ）-5-オキソ-ペンチル）-1-メタンスルホニル-スピロ（インドリン-3，4'-ピペリジン）が得られた。

^1H NMR（ CDCl_3 ，400MHz）： δ 2.87（s，3H），3.10（s，3H），3.60（s，3H），7.0-7.4（m，7H）。

工程4） 1'-（3-（R）-（3，4-ジクロロフェニル））-5-（3，5-ジメチルフェニル）-5-オキソ-ペンチル）-1-メタンスルホニル-スピロ（インドリン-3，4'-ピペリジン）

前記工程3のアミド（73mg，0.13mmol）の1.2mLのTHF溶液に、（THF中にて5-ブロモ-m-キシレン及びマグネシウム削りくずから製造した）THF中の0.7M 3，5-ジメチルフェニルマグネシウムブロマイド溶液1.1mLを添加した。次いで、反応混合物を50℃に加熱した。1.5時間攪拌した後に、反応混合物を室温に冷却し、飽和 NH_4Cl 水溶液で反応を停止させた。THFを減圧下で除去し、酢酸エチルで希釈した。有機相を分離し、水性相を酢酸エチルで2度抽出した。合わせた有機相を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮し、ジクロロメタン-酢酸エチルの勾配を10：1→1：1として溶離するシリカゲルのクロマトグラフィーで精製すると、55mg

(70%)の表題化合物が得られた。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.34 (s, 6H), 2.86 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 7.0-7.5 (m, 10H)。

MS (CI) : 599 ($\text{M}^+ + 1$: $^{35}\text{Cl} \times 2$), 601

($\text{M}^+ + 1$: ^{35}Cl & ^{37}Cl)。

実施例133

1' - (3 - (R) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 5 - オキソヘキシル) - 1 - メタンスルホニルスピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

70mg (0.126mmol)の1' - (3 - (R) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (N - メトキシ) - N - (メチル) アミノ) - 5 - オキソペンチル) - 1 - メタンスルホニルスピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン) (実施例132、工程3)を、実施例132の場合と同様に、3, 5 - ジメチルベンジルマグネシウムクロライドの0.8M THF溶液で処理した。未精製材料を、同一溶媒系のシリカゲルのクロマトグラフィーで精製すると、33mgの表題化合物(43%)が得られた。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.24 (s, 6H), 2.86 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 6.64 (s, 2H), 6.8-7.4 (m, 8H)。

MS (CI) : 613 ($\text{M}^+ + 1$: $^{35}\text{Cl} \times 2$), 615

($\text{M}^+ + 1$: ^{35}Cl & ^{37}Cl)。

実施例134

1' - (3 - (S) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 6 - オキソヘキシル) - 1 - メタンスルホニルスピロ (インドリン - 3, 4' - ピペリジン)

3 - (R) - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - ヘキセン酸 (実施例131

、工程2)を、実施例131、工程1及び2の方法で4-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-5-ヘプテン酸に変換した。4-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヘプテン酸を(N-メトキシ-N-メチル)-(4-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-6-ヘプテニル)-アミドに変換し、次いで実施例132、工程4に記載の方法で3,5-ジメチルフェニルマグネシウムブロマイドで処理すると、表題化合物が得られた。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.32 (s, 6H), 2.80 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 7.0-7.4 (m, 10H)。

MS (CI) : 613 ($M^+ + 1$: $^{35}\text{Cl} \times 2$), 615

($M^+ + 1$: ^{35}Cl & ^{37}Cl)。

実施例135

1'-(3-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(RS)-メチル-6-オキソ-ヘキシル)-1-メタンスルホニル-スピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)

工程1) 4-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(3,5-ジメチルフェニル)-ヘプト-6-エン-1-オン

1.42 g (4.50 mmol) の(N-メトキシ-N-メチル)-(4-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-6-ヘプテニル)-アミド(実施例134で製造)を20 mLの乾燥THFに溶解した。これに、1.8 g (9.6 mmol) の5-ブロモ-m-キシレン及び463 mgのマグネシウム削りくずから製造した3,5-ジメチルフェニルマグネシウムブロマイドの10 mL THF溶液を添加した。室温で2時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止させた。減圧下でTHFを除去した。残留材料を酢酸エチルで希釈した。有機相を分離し、水性相を酢酸エチルで2度抽出した。合わせた有機相をブライ

ンで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮し、ヘキサン-酢酸エチルの勾配を10:1→5:1として溶離するシリカゲルのクロマトグラフィーで精製すると、1.57 gの4-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1

ー(3, 5-ジメチルフェニル)ーヘプト-6-エン-1-オン(97%)が得られた。

工程2) 4-(R)-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(RS)-メチル-ヘプト-6-エン-1-オン

ヘキサメチルジシラザン(0.108mL, 0.512mmol)及び0.089mLのヘキサメチルホスホルアミドを2mLの乾燥THFに溶解した。氷水浴中で冷却した後に、これに0.306mL(0.49mmol)のn-ブチルリチウム(1.6Mヘキサン溶液)を添加した。20分間攪拌した後に、氷水浴をドライアイス-アセトン浴に代え、4-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 5-ジメチルフェニル)-ヘプト-6-エン-1-オン(154mg, 0.426mmol)の乾燥THF溶液2mLをシリンジで添加した。1時間攪拌した後に、0.066mL(1.06mmol)のヨードメタンを添

加した。冷却浴を除去し、混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残留材料を、酢酸エチル及び水中に希釈した。有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで2度抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮し、ヘキサン-酢酸エチルの勾配を10:1→7:1として溶離するシリカゲルのクロマトグラフィーで精製すると、150mgの4-(R)-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(R&S)-メチル-ヘプト-6-エン-1-オン(94%)が得られた。これは、プロトンNMRにより、2種のジアステレオマーの1:1混合物であることが判明した。

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.06 (d, J=7Hz, 1.5H), 1.14 (d, J=6.7Hz, 1.5H), 2.30, 2.31 (s, 6H), 2.5 (m, 0.5H), 2.6 (m, 0.5H), 3.1-3.2 (m, 1H), 4.9 (m, 2H), 5.5 (m, 1H), 6.8-7.4 (m, 6H)。

工程3) 3-(S)-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-(RS)-メチル-6-(3, 5-ジメチルフェニル)-6-オキソ-ヘキサナール

前記工程2の生成物を、実施例1に記載のように四酸化オスミウムで酸化し、次いで過ヨウ素酸ナトリウムで処理して3-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(RS)-メチル-6-(3,5-ジメチルフェニル)-6-オキソ-ヘキサナールを得た。

工程4) 1'-(3-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(RS)-メチル-6-オキソ-ヘキシル)-1-メタンスルホニルスピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)

前記工程3の生成物を、実施例2に記載のように1-メタンスルホニルスピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)で還元的アミノ化すると、表題化合物が得られた。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.05 (d, $J=7\text{ Hz}$), 1.08 (d, $J=6.7\text{ Hz}$), 2.30 & 2.32 (s, 6H), 2.89 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 6.8-7.0 (m, 10H)。MS (CI): 627 ($M^+ + 1$: $^{35}\text{Cl} \times 2$), 629 ($M^+ + 1$: ^{35}Cl & ^{37}Cl)。

実施例136

1'-(3-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,5-(ビストリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1-アセチルスピロ(インドリン-3,4'-ピペリジン)

工程A: 2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-1-オール

室温の2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン酸(7.0 gm) (J. Hale等, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 1993, 3, 319-322に記載の方法で製造)のエーテル(50 mL)溶液に、固形水素化リチウムアルミニウム(700 mg)を5分間かけて滴下した。反応物を40℃に3時間加熱し、次いで室温で16時間攪拌した。反応物を、25 mLの2N NaOHを含む水中に注

入し、エーテルで2度抽出した。エーテル相をブラインで洗浄し、合わせて、 Na_2SO_4 で脱水した。フラッシュクロマトグラフィーにより、表題化合物 (4.5 g m) が油状物として得られた。 $[\alpha]_D^{25} = +14$ (EtOH, $c = 1.5$)。

工程B: 2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(3,5-(ビストリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-4-ペンテン

氷水浴中で冷却しながら、2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ペンテン-1-オール (1.0 g m) のDMF (25 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (175 mg) を添加した。1分後、3,5-(ビストリフルオロメチル)ベンジブロマイド (2.0 g m) を添加し、次いで別の水素化ナトリウム (175 mg) を添加した。1時間後、反応物を水に注入し、エーテルで2度抽出した。エーテル層をブラインで洗浄し、合わせて、 Na_2SO_4 で脱水した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン、次いで2%及び5%の酢酸エチル-ヘキサン) により、表題化合物 (2.0 g m) が油状物として得られた。

NMR (CDCl_3): δ 2.30-2.40 及び 2.50-2.60 (2 m, 2 H), 2.90-3.00 (m, 1 H), 3.55-3.65 (AB q の d, 2 H, $J = 6$ 及び 9 Hz), 4.54 (AB q, 2 H, $J = 13$ Hz), 4.90-5.00 (m, 2 H), 5.55-5.70 (m, 1 H), 7.04 (dd, 1 H, $J = 2$ 及び 8

Hz), 7.30 (d, 1 H, $J = 2$ Hz), 7.36 (d, 1 H, $J = 8$ Hz), 7.64 (s, 2 H), 7.76 (s, 1 H)。

工程C: 3-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,5-(ビストリフルオロメチル)ベンジルオキシ)ブタン-1-オール

2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(3,5-(ビストリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-4-ペンテン (1.5 g m) のメタノール (50 mL) 溶液をドライアイス/アセトン浴中で -70°C に冷却し、青に変色するまで15分間オゾンバブリングした。この溶液を N_2 で10分間パージし、ハウ

水素化ナトリウムを添加した。反応物を室温に暖め、2時間攪拌した。揮発性物質を真空除去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサンが30%、次いで50%）で精製すると、表題化合物が透明油状物として得られた。

NMR (CDCl₃) : δ 1.78–1.88 及び 2.00–2.10 (2m, 2H), 3.05–3.15 (m, 1H), 3.45–3.55 (m, 1H), 3.55–3.68 (2m, 3H), 4.55 (AB q, 2H, J = 1

3 Hz), 7.04 (dd, 1H, J = 2 及び 8 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 2 Hz), 7.36 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.65 (s, 2H), 7.76 (s, 1H)。

工程D: 4-プロモ-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(3,5-(ビストリフルオロメチル)ベンジルオキシ)ブタン

工程Cの3-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,5-(ビストリフルオロメチル)ベンジルオキシ)ブタン-1-オール (500mg) を、実施例20の工程Bに記載の方法により Ph₃P-Br₂ で表題化合物 (530mg) に変換した。

工程E: 1'-(3-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,5-(ビストリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1-アセチル-ピロ (インドリン-3,4'-ピペリジン))

工程Dの4-プロモ-2-(S)-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(3,5-(ビストリフルオロメチル)ベンジルオキシ)ブタン (30mg) を、実施例20の工程Cに記載の方法で表題化合物 (42mg) に変換した。

NMR (CDCl₃) : δ 1.48–2.05 (m, 10H), 2.14 及び 2.34 (2s, 3H), 2.10–2.25 (m, 2H), 2.70–2.85 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.48–3.58 (m, 2H), 3.70 及び 3.84 (2s, 2H), 4.55 (AB q, 2H, J = 13 Hz), 6.90–7.15 (m, 4H), 7.33 (d, 1H, J = 2 Hz), 7.3

7 (d, 1 H, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.66 (s, 2 H), 7.76 (s, 1 H),
8.18 (d, 1 H, 8 Hz)。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 94/05545

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 5	C07D471/10	C07D495/10	A61K31/435	C07D491/10	C07D513/10
	A61K31/54	C07D487/10	A61K31/40	A61K31/425	C07D471/20
	C07D513/20	C07D491/20	C07D495/20	/(C07D471/10, 221:00,	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)					
IPC 5 C07D A61K					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
A	EP, A, 0 360 390 (GLAXO) 28 March 1990 see claims 1, 12				1, 15
X	US, A, 3 301 857 (L. BERGER ET AL.) 31 January 1967 see column 1, line 16 - line 33				1
X	EP, A, 0 431 943 (MERCK) 12 June 1991 see page 1414, line 21 - line 31				1
X	EP, A, 0 518 805 (LUNDBECK) 16 December 1992 see page 20, line 51 - line 52				1
	-/--				
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.					
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family					
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report		
2 November 1994			- 9. 11. 94		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016			Authorized officer Alfaro Faus, I		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 94/05545

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 5 209:00), (C07D471/10, 221:00, 221:00), (C07D495/10, 333:00, 221:00),
(C07D491/10, 307:00, 221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 110, no. 21, 1989, Columbus, Ohio, US; abstract no. 193172d, S. MISZTAL ET AL. 'Synthesis of 1-spiropip eridino-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carbolines and their transformation into new systems' page 786 ; see abstract & F.E.C.S. INT. CONF. CHEM. BIOTECHNOL. BIOL. ACT. NAT. PROD., [PROC.], 3RD 1985 (PUB. 1987) 4, 145-7 ---	1
X	JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol.18, 1981, PROVO US pages 815 - 820 H.H. ONG ET AL. 'Novel tetracyclic spiropiperidines' see table 3, compounds 7a - 7d and 9a - 9c ---	1

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 November 1994

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 631 rpo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int: nal Application No
PCT/US 94/05545

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 90, no. 17, 1979, Columbus, Ohio, US; abstract no. 137699n, HOECHST 'Spiro[indoline-3,4-piperidine] compounds' page 503 ; see abstract & JP,A,78 132 578 (HOECHST) 18 November 1978 ---	1
X	US,A,4 233 307 (K. ONO ET AL) 11 November 1980 see claim 1 ---	1
X	EP,A,0 450 761 (MERCK) 9 October 1991 see claim 1 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No.

PCT/US 94/05545

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 17-19 are directed to a method of treatment of (diagnostic method practised on) the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
On grounds of Articles 6 and 17.2a(11) of the PCT (conciseness of claims) and of the Guidelines for Examination in the EPO, Part B, Chapter III, 2.2 (economic reasons) the search has been based on the examples disclosed in the description.
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No
PCT/US 94/05545

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0360390	28-03-90	JP-A- 2124887 US-A- 5166136	14-05-90 24-11-92
US-A-3301857		NONE	
EP-A-0431943	12-06-91	AU-B- 6329794 AU-A- 6787390 CA-A- 2031633 CN-A- 1053613 JP-A- 4217960 NZ-A- 236315 US-A- 5206240	21-07-94 13-06-91 09-06-91 07-08-91 07-08-92 27-09-94 27-04-93
EP-A-0518805	16-12-92	AU-A- 1984892 CZ-A- 9302726 WO-A- 9222554 EP-A- 0593511 JP-T- 6508360	12-01-93 13-04-94 23-12-92 27-04-94 22-09-94
JP-A-78132578		NONE	
US-A-4233307	11-11-80	JP-A- 54109983 AT-B- 356108 AU-B- 511735 AU-A- 3616978 BE-A- 867517 CA-A- 1092106 CH-A- 635841 DE-A- 2822227 FR-A, B 2442845 NL-A- 7805814 SE-A- 7805949	29-08-79 10-04-80 04-09-80 22-11-79 18-09-78 23-12-80 29-04-83 16-08-79 27-06-80 15-08-79 14-08-79
EP-A-0450761	09-10-91	JP-A- 4211655 US-A- 5091387	03-08-92 25-02-92

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	片内整理番号	F I .	
A 6 1 K 31/47	A A Q	9454-4C	A 6 1 K 31/47	A A Q
C 0 7 D 487/20		9271-4C	C 0 7 D 487/20	
495/10		9165-4C	495/10	
495/20		9165-4C	495/20	
513/20		8415-4C	513/20	

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, LK, LV, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SI, SK, TT, UA, US, UZ

- (72)発明者 ミルズ, サンダー・ジー
アメリカ合衆国、ニュージャージー・
07095、ウツドブリッジ、ウツドブリッ
ジ・テラス・13・エー
- (72)発明者 シヤー, シュレニツク・ケー
アメリカ合衆国、ニュージャージー・
08840、メツチエン、デニス・コート・25
- (72)発明者 チアン, ユアン・チン・ビー
アメリカ合衆国、ニュージャージー・
07076、スコツチ・ブレーンズ、バーナ
ム・コート・17
- (72)発明者 ダン, バトリック・ティー
アメリカ合衆国、ニュージャージー・
07095、ウツドブリッジ、シヤロン・ガー
デンズ・614
- (72)発明者 コヤマ, ヒロオ
アメリカ合衆国、ニュージャージー・
07090、ウエストフィールド、フォレス
ト・アベニュー・800、アパートメント・
14・シー
- (72)発明者 フインク, ボール・イー
アメリカ合衆国、ニュージャージー・
08850、ミルタウン、インウツド・ドライ
ブ・34
- (72)発明者 クイ, ホンボ
アメリカ合衆国、ニュージャージー・
08820、エデイスン、ワトスン・コート・
ウエスト・3
- (72)発明者 ロビチヨード, アルバート・ジエー
アメリカ合衆国、ニュージャージー・
07980、スターリング、ハイ・ストリー
ト・223